

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ADAN DE CARVALHO NUNES

**Síntese e estudo fotofísico de novas cianinas conjugadas com heterociclos
fotoativos por ESIPT**

Prof. Dra. Leandra Franciscato Campo
Orientadora

Porto Alegre, 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ADAN DE CARVALHO NUNES

**Síntese e estudo fotofísico de novas cianinas conjugadas com heterociclos
fotoativos por ESIPT**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dra. Leandra Franciscato Campo
Orientadora

Porto Alegre, 2015

AGRADECIMENTOS

Eu gostaria de agradecer a Deus, a todas as pessoas que me ajudaram de alguma forma durante este período, principalmente, aos meus pais, à Profa. Dra. Leandra Franciscato Campo pela orientação e paciência, ao Prof. Dr. Fabiano Severo Rodembusch, à todos meus colegas do Grupo de Pesquisa em Fotoquímica Orgânica Aplicada (GPFOA), em especial ao Rodrigo da Costa Duarte, Felipe Lange Coelho, Mauro Safir Filho, Fabiano da Silveira Santos e Diego dos Santos Pisoni. Eu gostaria ainda de agradecer à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e à CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi sintetizar novas cianinas contendo grupos aceptores de elétrons que promovam tanto o aumento da conjugação do sistema π , bem como o aumento do deslocamento de Stokes das cianinas que, em geral, são pequenos, característica que limita as suas aplicações como sensores ópticos. Assim, foi realizada a síntese de três novas cianinas obtidas pela reação de um intermediário sal de imínio, formado via reação de Vilsmeier-Haack-Arnold, com três diferentes derivados do tipo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazólicos. Os rendimentos foram na faixa de 66-75 %, sendo a caracterização dos produtos realizada por técnicas clássicas de identificação (Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C , Absorção na região do Infravermelho, etc.). As novas cianinas mostraram solubilidade baixa em diversos solventes, o que limitou sua purificação e caracterização espectroscópica. O estudo fotofísico realizado através de medidas de absorção na região do ultravioleta-visível e emissão de fluorescência em solução, indica a formação de agregados em solução dependentes da concentração das cianinas. Os máximos de absorção localizam-se na região de 414-638 nm. As cianinas apresentaram baixa intensidade de fluorescência, não sendo observado nos solventes e concentrações estudados o processo de transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado característico dos substituintes benzazólicos presentes nas cianinas estudadas.

ABSTRACT

The aim of this work was to synthesize new cyanine dyes containing electron acceptors groups that promote both the increase of the conjugation of the π -system, as well as the increase of Stokes shift of the cyanine dyes that, in general, are small, characteristic that limits its applications as optical sensors. Thus, was performed the synthesis of three new cyanine dyes obtained by the reaction of an intermediate iminium salt, formed via the Vilsmeier-Haack-Arnold reaction, with three different 2-(5'-amino-2'-hydroxyphenyl)benzazole derivatives. The yields were in the range of 66-75%, and the characterization of the products held by classical techniques (Nuclear Magnetic Resonance of ^1H and ^{13}C , Absorption in the Infrared region, etc.). The new cyanine dyes have shown low solubility in many solvents, which limited its purification and spectroscopic characterization. The photophysical study conducted by ultraviolet-visible absorption and fluorescence emission in solution, indicates the formation of aggregates in solution dependent on the concentration of the cyanine dyes. Maximum absorption are located in the region of 414-638 nm. The cyanine dyes presented low fluorescence intensity, not being observed in solvents and concentrations studied the excited state intramolecular proton transfer process characteristic of the benzazole substituents present in cyanine dyes studied.

SUMÁRIO

RESUMO	IV
ABSTRACT	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
ÍNDICE DE ESQUEMAS	XI
ÍNDICE DE TABELAS	XII
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	XIII
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1. REAGENTE DE VILSMEIER-HAACK NA SÍNTESE DE CIANINAS	3
2.1.1. Reagente de Vilsmeier-Haack	3
2.1.2. Corantes polimetínicos	7
2.1.3. Corantes benzazólicos	12
2.2. FOTOFÍSICA	14
2.2.1. Absorção e emissão de compostos orgânicos	14
2.2.2. Transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado (ESIPT)	16
2.2.3. Formação de agregados em solução	19
3. OBJETIVOS	22
3.1. OBJETIVO GERAL	22
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3.2.1. Sintetizar o reagente de Vilsmeier-Haack;	22
3.2.2. Sintetizar o sal pentametínico (15) pela reação entre o reagente de Vilsmeier-Haack e a cicloexanona.	22
3.2.3. Sintetizar as cianinas bis-(benzazolil-hidroxifenilamino) através da reação entre o sal pentametínico (15) e os heterociclos do tipo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazólicos (32-34)	22
3.2.4. Caracterizar a estrutura molecular das cianinas utilizando técnicas clássicas de identificação (RMN de ^1H e ^{13}C , IV);	22
3.2.5. Caracterizar opticamente as cianinas utilizando as espectroscopias de absorção no UV-Vis e de emissão de fluorescência.	22
4. EXPERIMENTAL	23
4.1. MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.2. SÍNTESE DAS CIANINAS BIS-(BENZAZOLIL-HIDROXIFENILAMINO) (35-37) ..	24
4.2.1. Síntese da cianina bis-(benzoxazolil-hidroxifenilamino) (35)	24
4.2.2. Síntese da cianina bis-(benzotiazolil-hidroxifenilamino) (36)	25
4.2.3. Síntese da cianina bis-(benzimidazolil-hidroxifenilamino) (37)	25

4.3. Preparo das soluções para a espectroscopia óptica.....	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5.1. SÍNTESE DAS CIANINAS 35-37.....	27
5.2. CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA.....	29
5.2.1. Absorção na região do infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C	29
5.2.2. Espectroscopia óptica de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência ...	37
6. CONCLUSÃO.....	50
7. REFERÊNCIAS	51
8. ANEXOS.....	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de cianinas e os respectivos deslocamentos de Stokes ($\Delta\lambda_{ST}$) observados em determinados solventes.....	1
Figura 2. Diagrama da teoria tríade (adaptada da literatura).....	7
Figura 3. Exemplos de corantes polimetínicos usados como sondas fluorescentes (esquaraína 17 e cianina 19) e em terapia fotodinâmica (merocianina 18).....	8
Figura 4. Principais formas de ressonância para uma Cianina genérica, onde X representa o contra-íon (Cl, Br, I, ClO ₄ , etc.), n a quantidade de unidades vinileno (n = 0-4, comumente) e R = substituintes alifáticos ou aromáticos.....	9
Figura 5. Exemplos de corantes tipo cianinas com suas respectivas aplicações: sondas fluorescentes para cianeto, proteínas e DNA (20 , 21), células solares sensibilizadas por corantes (22), agentes antitumorais e antibacterianos (23 , 24).....	9
Figura 6. Formas de distribuição simétrica e assimétrica de densidade de carga sob transição eletrônica S ₀ →S ₁ , onde os círculos pretos representam aumento de densidade eletrônica e os círculos brancos diminuição, o diâmetro dos círculos representa os valores da mudança de densidade eletrônica (adaptada da literatura).....	11
Figura 7. Cianinas (trimetinas – três carbonos na cadeia polimetínica) conjugadas com benzoxazol (25), benzimidazol (26) e benzotiazol (27).....	12
Figura 8. Heterociclos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos.....	13
Figura 9. Exemplos de corantes benzazólicos e suas respectivas aplicações: polímeros fluorescentes (28a-f e 29a-f), sondas fluorescentes de membranas celulares (30) e sondas fluorescentes para detecção de peróxido de hidrogênio (31).....	14
Figura 10. Diagrama de Jablonski (adaptado da literatura).....	15
Figura 11. Representação do processo de ESIPT para heterociclos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos, onde X = O, S, NH ou Se.....	17
Figura 12. Diferentes deslocamentos de Stokes em relação a emissão normal da forma enol (esquerda) e a emissão ESIPT da forma ceto (direita). Adaptada da literatura.....	17
Figura 13. Isômeros conformacionais da forma enol, onde X = O, S, NH ou Se.....	18
Figura 14. Uma provável geometria da disposição das moléculas de corante adjacentes em agregados do tipo J (adaptada da literatura).....	19

Figura 15. Representação esquemática da relação entre o arranjo das moléculas no agregado e o deslocamento espectral, onde as setas horizontais representam os momentos de dipolo de transição das moléculas no agregado (adaptada da literatura).....	20
Figura 16. Representação esquemática das estruturas de agregados do tipo H e do tipo J de cianinas (adaptada da literatura).....	21
Figura 17. Espectro de IV do precursor 33 e da cianina 36 (KBr).....	30
Figura 18. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^1H do precursor 32 (ATF-d, 400 MHz) e da cianina 35 (ATF-d, 300 MHz).....	31
Figura 19. Expansão na região dos aromáticos dos espectros de RMN de ^{13}C do precursor 32 (ATF-d, 100 MHz, APT) e da cianina 35 (ATF-d, 75,4 MHz, APT).....	33
Figura 20. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^1H da cianina 36 (ATF-d, 300 MHz).....	34
Figura 21. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C da cianina 36 (ATF-d, 75,4 MHz, APT).....	35
Figura 22. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^1H da cianina 37 (DMSO- d_6 , 300 MHz).....	36
Figura 23. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C da cianina 37 (DMSO- d_6 , 100 MHz).....	36
Figura 24. Espectros de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência do precursor 32 em DMF (—), etanol (—) e acetonitrila (—).....	37
Figura 25. Espectro de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência do precursor 33 em DMF (—) e etanol (—).....	38
Figura 26. Espectro de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência do precursor 34 em DMF (—), etanol (—) e acetonitrila (—).....	38
Figura 27. Espectros de absorção no UV-Vis da cianina 35 em DMF (—), etanol (—) e acetonitrila (—) nas concentrações de $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (a) e $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (b).....	40
Figura 28. Esquema relacionando as bandas de absorção às moléculas não-agregadas (monômeros) e aos agregados do tipo J.....	42
Figura 29. Espectros de absorção no UV-Vis da cianina 36 em DMF (—) e etanol (—) nas concentrações de $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (a) e $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (b).....	42
Figura 30. Espectros de absorção no UV-Vis da cianina 37 em DMF (—), etanol (—) e acetonitrila (—) nas concentrações de $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (a) e $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (b).....	43

Figura 31. Espectro de absorção no UV-Vis da cianina 37 em H ₂ O (—) nas concentrações de 10 ⁻⁶ mol·L ⁻¹ (a) e 10 ⁻⁵ mol·L ⁻¹ (b).....	44
Figura 32. Espectro de absorção no UV-Vis para a cianina 37 em etanol nas concentrações de 3,2 – 7,85 μM com incrementos de 0,3 μM.....	45
Figura 33. Espectros de emissão de fluorescência da cianina 35 em DMF (—; λ _{ex} = 425 nm (a e b)), etanol (—; λ _{ex} = 420 nm (a) e λ _{ex} = 520 nm (b)) e acetonitrila (—; λ _{ex} = 538 nm (a e b)) nas concentrações de 10 ⁻⁶ mol·L ⁻¹ (a) e 10 ⁻⁵ mol·L ⁻¹ (b).....	47
Figura 34. Espectros de emissão de fluorescência da cianina 36 em DMF (—; λ _{ex} = 410 nm (a e b)) e etanol (—; λ _{ex} = 400 nm (a) e λ _{ex} = 535 nm (b)) nas concentrações de 10 ⁻⁶ mol·L ⁻¹ (a) e 10 ⁻⁵ mol·L ⁻¹ (b).....	48
Figura 35. Espectros de emissão de fluorescência da cianina 37 em H ₂ O (—; λ _{ex} = 600 nm (a e b)), DMF (—; λ _{ex} = 435 nm (a) e λ _{ex} = 530 nm (b)), etanol (—; λ _{ex} = 410 nm (a) e λ _{ex} = 540 nm (b)) e acetonitrila (—; λ _{ex} = 427 nm (a) e λ _{ex} = 510 nm (b)) nas concentrações de 10 ⁻⁶ mol·L ⁻¹ (a) e 10 ⁻⁵ mol·L ⁻¹ (b).....	49

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Formilação de anéis aromáticos ativados via reação de Vilsmeier-Haack, onde X = substituintes doadores de elétrons e R ₁ , R ₂ = alquila ou arila.....	3
Esquema 2. Reação de formação do reagente de Vismeier-Haack a partir de DMF e POCl ₃ ...	3
Esquema 3. Síntese do (<i>E</i>)-4,4-dimetil-2-pental (7) a partir do reagente de Vilsmeier-Haack.....	4
Esquema 4. Síntese do β-clorovinilaldeído a partir do reagente de Vilsmeier-Haack, onde R = H, MeO, EtO, NMe ₂ , NEt ₂ , pirrolidina.....	5
Esquema 5. Síntese da 5-fenil-3-metil-4 <i>H</i> -piran-4-ona (11) e da 4-cloro-5-fenil-3-metilpiridina (12).....	5
Esquema 6. Síntese de 2-cloropiridinas 3,5-dissubstituídas, onde R ₁ = H, Me, Cl e R ₂ = H, Me, Et, <i>i</i> -Pr, Me(CH ₂) ₄ , Me(CH ₂) ₆ , CHO.....	6
Esquema 7. Formação de um sal pentametínico (15) e do respectivo produto de hidrólise (16).....	6
Esquema 8. Síntese das cianinas 35-37.....	27
Esquema 9. Mecanismo proposto para a etapa de formação do intermediário 15 (adaptado da literatura).....	28
Esquema 10. Mecanismo proposto para a etapa de formação das cianinas 35-37 através da reação das aminas aromáticas 32-34 com o sal pentametínico 15 (adaptado da literatura).....	29

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I. Constantes dielétricas relacionadas aos solventes utilizados no estudo fotofísico...	37
Tabela II. Dados de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência dos precursores 32-34 na concentração de $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Comprimentos de onda de absorção (λ_{abs}) e de emissão (λ_{em}) e deslocamentos de Stokes ($\Delta\lambda_{\text{ST}}$) expressos em nanômetros. Coeficientes de absorção molar (ϵ) expressos em $10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$	39
Tabela III. Dados de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência das cianinas 35-37 nas concentrações de $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. Comprimentos de onda de absorção (λ_{abs}) e de emissão (λ_{em}) e deslocamentos de Stokes ($\Delta\lambda_{\text{ST}}$) expressos em nanômetros. Coeficientes de absorção molar (ϵ) expressos em $10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$	46

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ATF	Ácido trifluoroacético
APT	<i>Attached Proton Test</i>
ε	Coefficiente de absorção molar
λ	Comprimento de onda
λ_{abs}	Comprimento de onda do máximo de absorção
λ_{em}	Comprimento de onda do máximo de emissão
λ_{ex}	Comprimento de onda de excitação
J	Constante de acoplamento
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
$\Delta\lambda_{\text{ST}}$	Deslocamento de Stokes
δ	Deslocamento químico
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	Dublete
*	Estado eletrônico excitado
ν	Estiramento
ESIPT	<i>Excited State Intramolecular Proton Transfer</i>
K	Forma ceto
K*	Forma ceto excitada
E _I	Forma enol- <i>cis</i>
E _{II}	Forma enol- <i>cis</i> aberta
E _{III}	Forma enol- <i>trans</i>
E _{IV}	Forma enol- <i>trans</i> aberta
°C	Grau Celsius
Hz	Hertz
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IV	Infravermelho
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	Multiplete
μM	10^{-6} Molar
nm	Nanômetro
NIR	<i>Near-infrared</i> (650-900 nm)

S ₀	Nível eletrônico fundamental
ppm	Partes por milhão
S ₁	Primeiro estado eletrônico excitado singlete
T ₁	Primeiro estado eletrônico excitado triplete
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
s	Singlete
UV-Vis	Ultravioleta-visível

1. INTRODUÇÃO

Corantes orgânicos fotoativos têm atraído grande atenção ao longo dos anos. Entre esses, podem-se mencionar os corantes benzazólicos e as cianinas que, em virtude das suas propriedades fotofísicas, apresentam aplicações em diferentes áreas, como por exemplo, sondas fluorescentes para detecção de biomoléculas,^{1,2} sensores de pH,³ íons metálicos,⁴ peróxido de hidrogênio,⁵ bem como incorporação em lipossomas e etossomas, apresentando potencial uso como sondas fluorescentes de membranas celulares,⁶ além de camadas fotossensíveis em células solares sensibilizadas por corantes.⁷

As cianinas apresentam, como característica estrutural, uma cadeia polimetínica com átomos de carbono com hibridização sp^2 que liga dois átomos de nitrogênio (sendo que um apresenta uma carga positiva) presentes nos grupos terminais. Uma característica importante de grande parte das cianinas é que elas apresentam pequeno deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda_{ST}$), usualmente menor que 25 nm,⁸ provocando efeitos ópticos como auto-absorção, podendo levar a erros em detecções quantitativas que envolvam medidas de emissão de fluorescência, tendo em vista que o deslocamento de Stokes é dado pela diferença entre o comprimento de onda de emissão (λ_{em}) e o comprimento de onda do máximo de absorção (λ_{abs}). Na Figura 1 estão relacionados exemplos de cianinas descritas na literatura e os respectivos deslocamentos de Stokes ($\Delta\lambda_{ST}$).^{9,10}

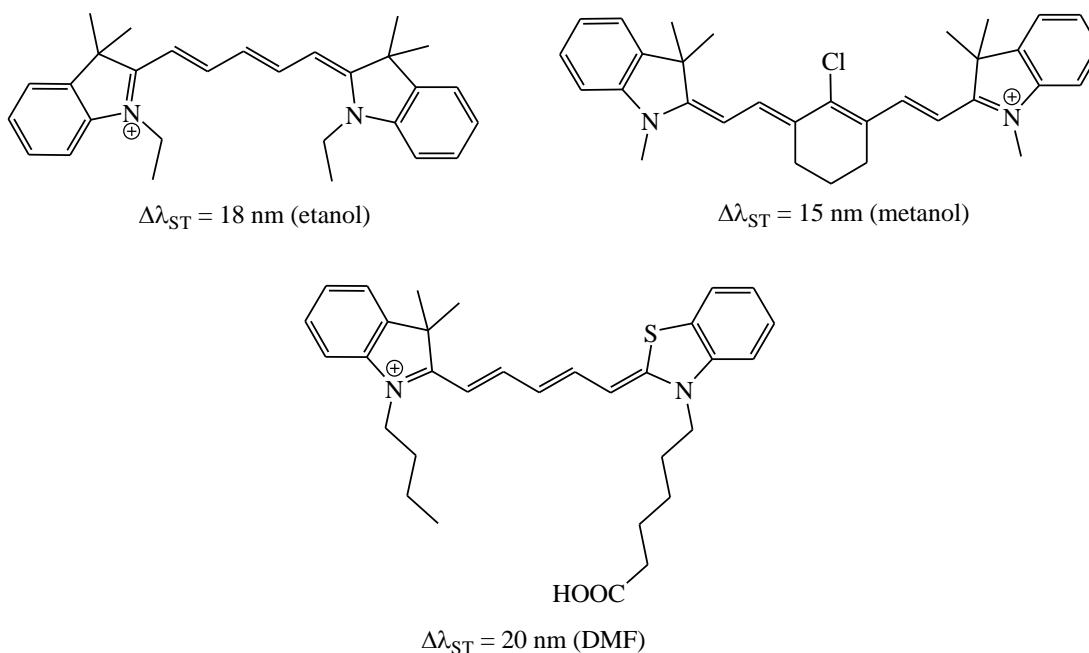


Figura 1. Exemplos de cianinas e os respectivos deslocamentos de Stokes ($\Delta\lambda_{ST}$) observados em determinados solventes.

Uma maneira de contornar este problema é introduzir grupos substituintes que tenham seus próprios sistemas de elétrons π .¹¹ Devido a possíveis efeitos de impedimento estérico, os grupos substituintes podem estar fora do plano da cadeia polimetínica (unidade cromófora característica das cianinas). No estado excitado algumas ligações têm o comprimento aumentado, resultando em um menor impedimento estérico, e assim uma estrutura com maior planaridade pode ocorrer no estado excitado. Isto resultaria em um maior deslocamento batocrômico da banda de emissão em relação à banda de absorção, e conseqüentemente em um maior deslocamento de Stokes. Como estratégia, escolhemos heterociclos do tipo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis como sistema extensor da conjugação π . Com isto, espera-se que o grande deslocamento de Stokes característico destas moléculas seja transferido para o composto final ou incremente os valores observados para as cianinas.

Os heterociclos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos possuem propriedades interessantes, pois apresentam transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado (ESIPT – acrônimo do inglês), apresentando grande estabilidade térmica e fotofísica, e uma emissão de fluorescência na região do visível com um grande deslocamento de Stokes. Estas propriedades proporcionam um grande escopo de aplicações para estes compostos, como sondas fluorescentes baseadas no monitoramento de duas emissões de fluorescência distintas (a emissão normal, localizada em menores comprimentos de onda, e a emissão decorrente do processo de ESIPT, localizada em maiores comprimentos de onda). Uma outra consequência importante relacionada ao processo de ESIPT é a eliminação de problemas relacionados à auto-absorção, que podem causar erro na determinação de analitos por medidas de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência, assim como em outras detecções que envolvam a espectroscopia óptica.

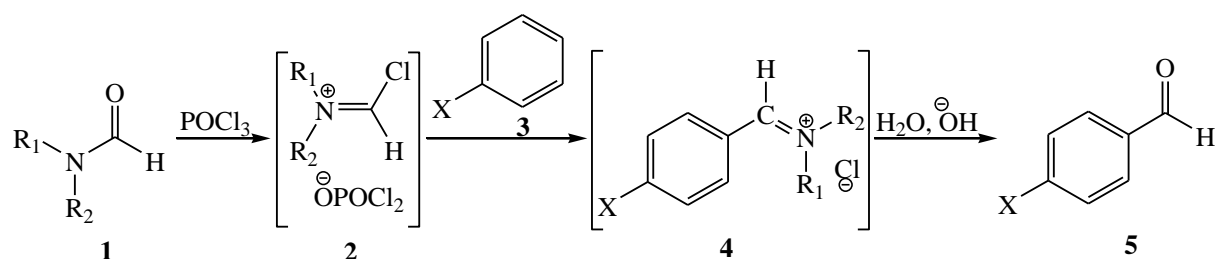
Assim, com o objetivo de unir as propriedades únicas de corantes benzazólicos e polimetínicos, foi realizada a síntese e o estudo fotofísico de novas cianinas substituídas com heterociclos do tipo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. REAGENTE DE VILSMEIER-HAACK NA SÍNTESE DE CIANINAS

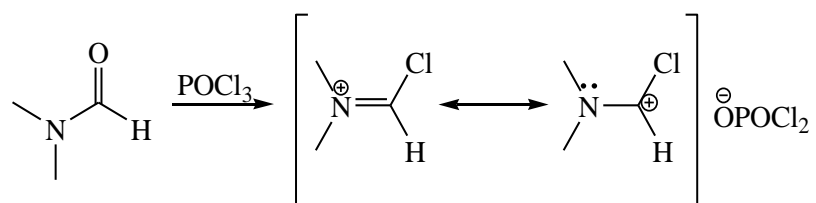
2.1.1. Reagente de Vilsmeier-Haack

A reação de Vilsmeier-Haack-Arnold, ou, de forma mais ampla, reações de sais de halometilenoimínio (**2**), tem grande utilidade em síntese orgânica, principalmente na formação de produtos intermediários que são empregados como blocos de construção na síntese de uma grande variedade de compostos orgânicos de grande valia, como substâncias biologicamente ativas.¹²⁻¹⁴ Em 1927, Vilsmeier e Haack descobriram um método geral para a reação de formilação de anéis aromáticos ativados (**3**) por substituintes doadores de elétrons, via um aduto denominado de reagente de Vilsmeier-Haack¹⁵ (**2**) formado na reação entre uma amida terciária (**1**) e POCl₃, seguido de hidrólise alcalina do intermediário sal de imínio formado (**4**) (Esquema 1).^{16,17}



Esquema 1. Formilação de anéis aromáticos ativados via reação de Vilsmeier-Haack, onde X = substituintes doadores de elétrons e R₁, R₂ = alquila ou arila.

O aduto eletrofílico formado na reação, conhecido como reagente de Vilsmeier-Haack, é um sal de halometilenoimínio, como o apresentado no Esquema 2, formado na reação entre a *N,N*-dimetilformamida (DMF) e o cloreto de fosforila (POCl₃).



Esquema 2. Reação de formação do reagente de Vilsmeier-Haack a partir de DMF e POCl₃.

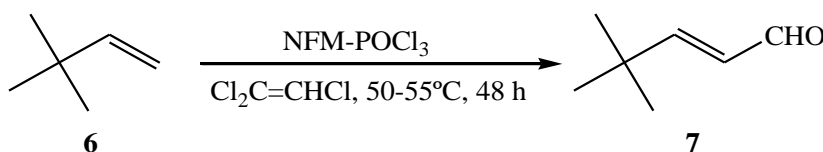
Os reagentes utilizados na formação do reagente de Vilsmeier-Haack envolvem a utilização de amidas terciárias (comumente formamidas) e haletos de ácido (usualmente cloretos de ácido). Entre as formamidas mais utilizadas está a *N,N*-dimetilformamida, mas a

N-fenil-*N*-metilformamida e muitas outras são também empregadas. Entre os haletos de ácido mais utilizados está o cloreto de fosforila (POCl₃), mas diversos outros tem sido empregados, como cloreto de carbonila (COCl₂), cloreto de tionila (SOCl₂), cloreto de oxalila (COCl)₂, brometo de fosforila (POBr₃), etc.¹⁶⁻¹⁸ A reação pode ser realizada com ou sem solvente, dependendo dos reagentes utilizados. No caso de amidas e/ou haletos de ácido líquidos, um excesso de um deles pode ser utilizado como solvente. Diversos solventes tem sido empregados, mais comumente organoclorados (diclorometano, clorofórmio, dicloroetano).¹⁶ As temperaturas utilizadas na etapa reacional de formação do reagente de Vilsmeier-Haack são normalmente baixas (< 25°C).¹⁷

Após a formação do reagente de Vilsmeier-Haack, a reação procede via uma substituição eletrofílica aromática, onde ocorre o ataque do substrato aromático ao reagente de Vilsmeier-Haack.¹⁸ Conforme mostrado no Esquema 1, o substrato (**3**) sofre uma iminoalquilação gerando um sal de imínio intermediário (**4**), que após hidrólise forma o derivado formilado (**5**).

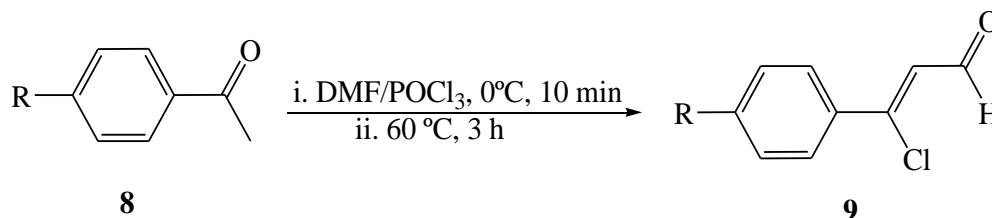
Arnold e colaboradores iniciaram na década de 1950 a publicar uma série de trabalhos que ampliaram o uso desta reação para substratos alifáticos.¹⁹ A partir deste momento, tornou-se ainda mais evidente a capacidade do reagente de Vilsmeier-Haack na formação de ligações C-C, sendo utilizado na síntese de diversos produtos.¹⁶⁻¹⁸ Entre os substratos alifáticos, alcenos e principalmente compostos carbonílicos são frequentemente utilizados. Os produtos formados da reação com quantidades estequiométricas de reagentes ou um pequeno excesso de reagente de Vilsmeier-Haack são comumente os derivados monoformilados.^{16,18}

Alcenos reagem com reagentes de Vilsmeier-Haack formando aldeídos α,β -insaturados, e mesmo alcenos não ativados, ou seja, que não contém grupos que possam estabilizar o íon intermediário de substituição eletrofílica formado, podem ser transformados. Por exemplo, Katritzky e colaboradores obtiveram unicamente o isômero *E* do aldeído α,β -insaturado (**7**) com 80% de rendimento a partir da reação do 3,3-dimetil-1-buteno (**6**) com *N*-formilmorfolina (NFM) e POCl₃ em tricloroetano (Esquema 3), seguida de posterior hidrólise.²⁰



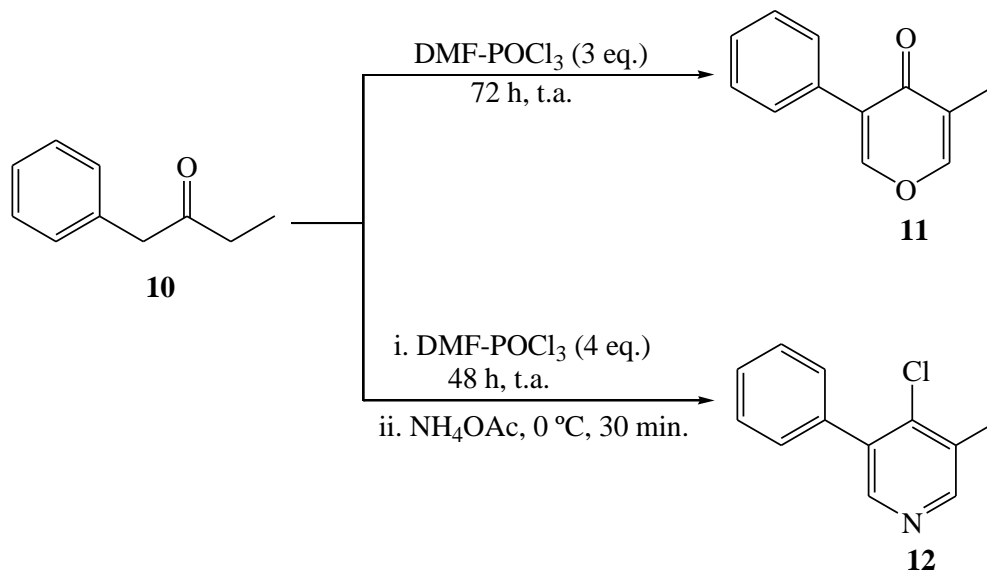
Esquema 3. Síntese do (*E*)-4,4-dimetil-2-pentenal (**7**) a partir do reagente de Vilsmeier-Haack.

Entre os compostos carbonílicos, cetonas enolizáveis como a acetofenona (**8**), produzem β -clorovinilaldeídos (**9**) (Esquema 4).²¹ Estes derivados são intermediários muito úteis em síntese orgânica, pois têm duas posições ativas frente a diversas reações, o grupo aldeído e o átomo de carbono ligado ao átomo de cloro.¹⁶



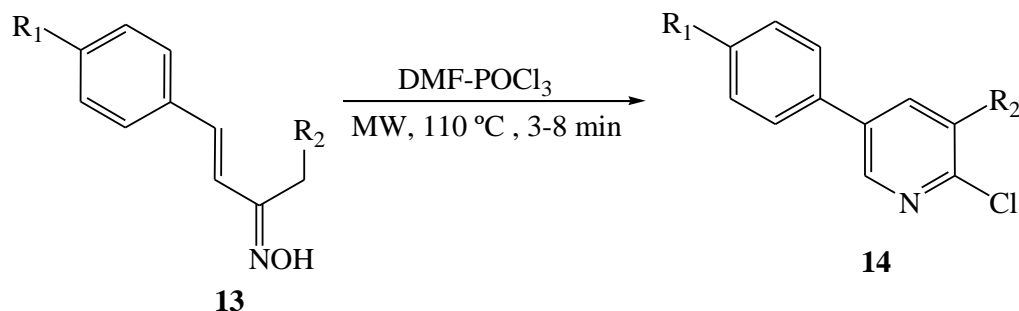
Esquema 4. Síntese do β -clorovinilaldeído a partir do reagente de Vilsmeier-Haack, onde R = H, MeO, EtO, NMe₂, NEt₂, pirrolidina.

O excesso de reagente de Vilsmeier-Haack pode levar a múltiplas imino-alkilações e, dependendo da natureza do substrato, a reações de ciclização com possível aromatização. Um exemplo é a síntese de heterociclos. Thomas e colaboradores sintetizaram 4-pironas e piridinas substituídas com bons rendimentos através da reação entre cetonas substituídas com grupos fenila (**10**) e sais de clorometilenoimínio, sendo adicionado acetato de amônio para induzir a formação da piridina (Esquema 5) e posterior hidrólise em meio alcalino.²²



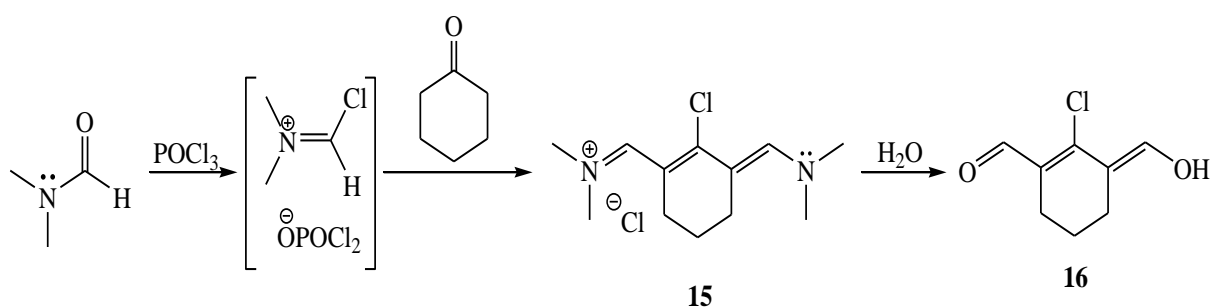
Esquema 5. Síntese da 5-fenil-3-metil-4H-piran-4-ona (**11**) e da 4-cloro-5-fenil-3-metilpiridina (**12**).

Gogoi e colaboradores realizaram uma síntese multicomponente de 2-cloropiridinas 3,5-dissubstituídas (**14**) a partir de oximas α,β -insaturadas (**13**), obtendo bons rendimentos em um curto tempo de reação ao utilizar radiação microondas. Desta forma, a reação foi realizada sem a necessidade da etapa de formação do reagente de Vilsmeier-Haack a baixas temperaturas (Esquema 6).¹³



Esquema 6. Síntese de 2-cloropiridinas 3,5-dissubstituídas, onde $R_1 = \text{H, Me, Cl}$ e $R_2 = \text{H, Me, Et, i-Pr, Me(CH}_2)_4, \text{Me(CH}_2)_6, \text{CHO}$.

Cetonas cíclicas de 5 ou 6 membros não substituídas nas posições alfa e beta-carbonila, quando tratadas com excesso do reagente de Vilsmeier-Haack geram sais pentametínicos (**15**)¹⁸ que por hidrólise formam os derivados formilados (**16**) obtidos na reação da ciclohexanona com excesso de POCl_3 e DMF (Esquema 7). São importantes intermediários na síntese de uma importante classe de corantes polimetínicos conhecidos como cianinas, que é o principal objetivo deste trabalho.



Esquema 7. Formação de um sal pentamético (**15**) e do respectivo produto de hidrólise (**16**).

2.1.2. Corantes polimetínicos

Polimetina é um dos três estados ideais (aromático, polieno e polimetina) de compostos orgânicos insaturados segundo a teoria tríade* (Figura 2). Este estado apresenta alta energia de ressonância, com os comprimentos das ligações C-C praticamente iguais, como resultado da máxima deslocalização dos elétrons π , além de apresentar uma distribuição alternada de densidade eletrônica π sobre os átomos de carbono ao longo da cadeia polimetínica.²³

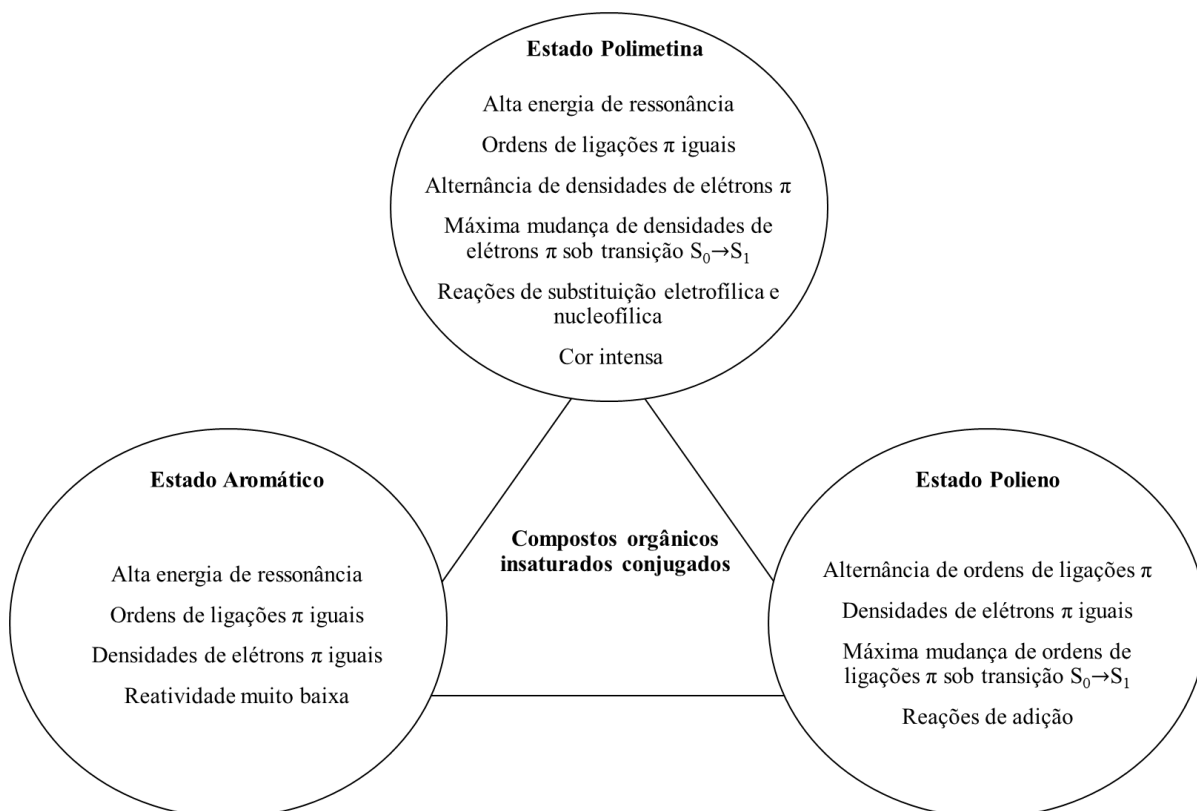


Figura 2. Diagrama da teoria tríade (adaptada da literatura).²³

Os corantes polimetínicos apresentam em sua estrutura uma cadeia de átomos de carbono com hibridização sp^2 constituindo um sistema de ligações π conjugadas ligando dois grupos terminais que podem ser iguais (simétricos) ou diferentes (assimétricos).²⁴ Exemplos de corantes polimetínicos do tipo esquaraínas (**17**), merocianinas (**18**) e cianinas (**19**) e suas aplicações são mostrados na Figura 3.

*Teoria que classifica os compostos orgânicos insaturados como intermediários entre três estados ideais (o estado aromático, o estado polieno e o estado polimetina) de acordo com as suas propriedades, como energia de ressonância, ordem de ligação π , reatividade.

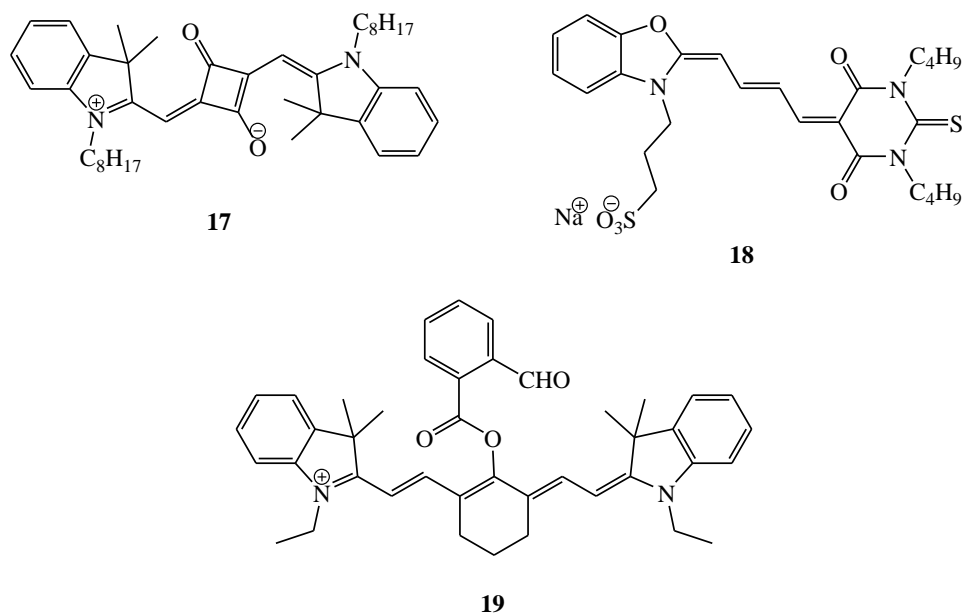


Figura 3. Exemplos de corantes polimetínicos usados como sondas fluorescentes (esquaraína **17** e cianina **19**)^{2,25} e em terapia fotodinâmica (merocianina **18**).²⁶

Em corantes polimetínicos, os grupos terminais têm características doadoras e/ouceptoras de elétrons, conforme sua constituição química. Eles são formados normalmente por um heteroátomo (N, O, S) que pode fazer parte ou não de um ciclo (heterociclo). Se os grupos terminais são iguais, o corante polimetínico é denominado simétrico, caso contrário é chamado de assimétrico (ou não simétrico).²⁷

Entre as principais classes de corantes polimetínicos estão as cianinas, descobertas por Williams em 1856.²⁸ As cianinas são compostas por dois átomos de nitrogênio (sendo que um apresenta uma carga positiva) presentes nos grupos terminais e que estão ligados por uma cadeia polimetínica com um número ímpar de átomos de carbono com hibridização sp^2 e um número par de elétrons π . A estrutura é melhor representada por duas formas de ressonância principais onde a carga está localizada em um átomo de nitrogênio ou no outro, o que evidencia a deslocalização da carga, apresentando, normalmente, isomeria *trans* para todas as ligações da cadeia polimetínica (Figura 4).^{27,29,30}

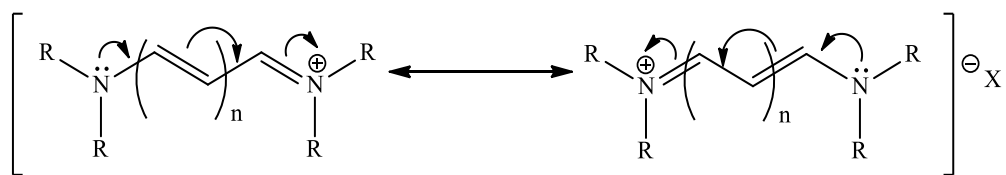


Figura 4. Principais formas de ressonância para uma Cianina genérica, onde X representa o contra-íon (Cl, Br, I, ClO₄, etc.), n a quantidade de unidades vinileno (n = 0-4, comumente) e R = substituintes alifáticos ou aromáticos.

Em virtude de suas propriedades espectroscópicas, que vão desde o visível até o infravermelho próximo (NIR, 650-900 nm), esses compostos tem diversas aplicações²⁹⁻³¹ tais como sondas fluorescentes,^{32,33} células solares sensibilizadas por corantes,³⁴ agentes antitumorais e antibacterianos³⁵ e agentes de imagem na região do infravermelho próximo em sistemas biológicos³⁶. Exemplos de corantes tipo cianinas e suas aplicações são apresentadas na Figura 5.

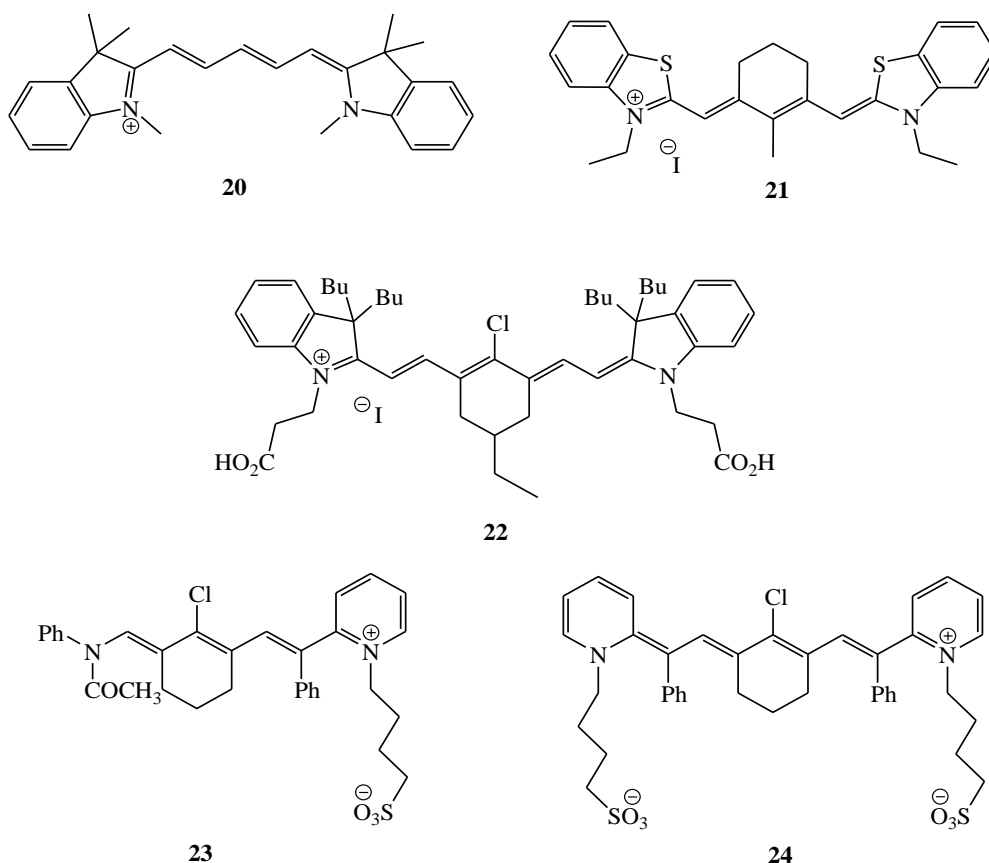


Figura 5. Exemplos de corantes tipo cianinas com suas respectivas aplicações: sondas fluorescentes para cianeto, proteínas e DNA (**20**, **21**),^{32,33} células solares sensibilizadas por corantes (**22**),³⁴ agentes antitumorais e antibacterianos (**23**, **24**).³⁵

Corantes polimetínicos apresentam como uma de suas características fotofísicas uma banda de absorção intensa e normalmente estreita relacionada à transição entre os orbitais moleculares de fronteira HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia) do estado fundamental para o primeiro estado eletrônico excitado singlete ($S_0 \rightarrow S_1$). Uma das grandes vantagens dos corantes polimetínicos é a modulação das propriedades fotofísicas através de modificações estruturais. Por exemplo, o aumento da cadeia polimetínica resulta em um deslocamento batocrômico (para maiores comprimentos de onda) dos máximos de absorção e emissão de cerca de 100 nm para cada unidade vinileno.²⁴ A utilização de diferentes grupos terminais e a presença de substituintes doadores ou aceptores de elétrons em posições ativas tanto da cadeia polimetínica quanto dos grupos terminais alteram as propriedades espectrais, bem como a intensidade e a posição das bandas. A presença de unidades $-CH_2-$ formando ciclos nas cadeias polimetínicas pode resultar em um aumento de estabilidade, pois torna a molécula mais rígida, dificultando a isomerização *cis-trans*.^{8,24,37} Cianinas com um ciclo de 6 membros na cadeia polimetínica podem ser obtidas a partir de intermediários sintetizados via reação de Vilsmeier-Haack-Arnold. Exemplos destas cianinas são mostrados na Figura 5 (21-24).

Grande parte das cianinas apresentam pequeno deslocamento de Stokes, o que pode provocar auto-absorção, podendo levar a erros em detecções quantitativas que envolvam medidas de emissão de fluorescência. Uma forma de modificar essa propriedade é utilizar grupos substituintes com seus próprios sistemas de elétrons π . Devido a possíveis efeitos de impedimento estérico, os grupos substituintes podem estar fora do plano da cadeia polimetínica. No estado excitado, demonstrou-se através de cálculos teóricos que algumas ligações têm o comprimento aumentado, resultando em um menor impedimento estérico, e assim uma estrutura com maior planaridade pode ocorrer no estado excitado. Isto resultaria em um maior deslocamento batocrômico da banda de emissão em relação à absorção, e conseqüentemente em um maior deslocamento de Stokes.¹¹

Corantes polimetínicos podem não ter a máxima deslocalização dos elétrons π , ou não apresentar esta característica em determinadas condições. Isto está relacionado a uma quebra de simetria da deslocalização eletrônica, onde a molécula não está no estado ideal de polimetina, mas apresenta uma configuração dipolar com uma distribuição assimétrica de densidade de carga. Com a maior localização da carga, sob transição eletrônica $S_0 \rightarrow S_1$, a transferência de carga pode ocorrer de uma parte para outra do cromóforo, enquanto na forma simétrica esta transferência é entre carbonos vizinhos da cadeia polimetínica (Figura 6).³⁸⁻⁴¹

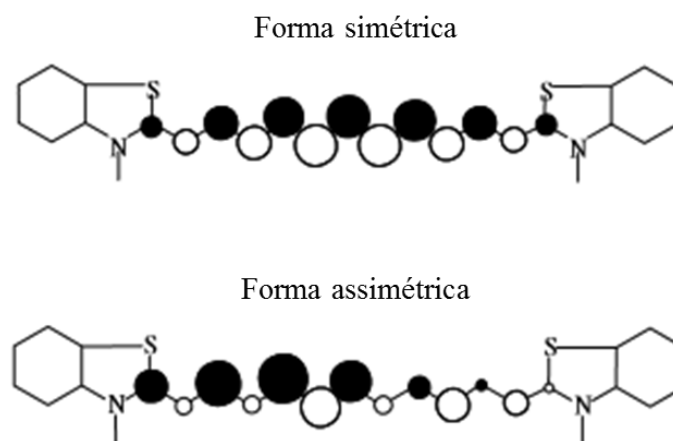


Figura 6. Formas de distribuição simétrica e assimétrica de densidade de carga sob transição eletrônica $S_0 \rightarrow S_1$, onde os círculos pretos representam aumento de densidade eletrônica e os círculos brancos diminuição, o diâmetro dos círculos representa os valores da mudança de densidade eletrônica (adaptada da literatura).⁴¹

Alguns fatores contribuem para a quebra da simetria, como por exemplo substituintes com grupos doadores de elétrons na posição central (*meso*) da cadeia polimetínica causam maior localização da carga nessa posição.³⁸ Conforme o aumento da cadeia polimetínica pode surgir uma alternância dos comprimentos de ligação C-C, ou seja, as ligações duplas tornam-se mais localizadas do que em sistemas simétricos.⁴⁰ Outro fator que pode contribuir é a interação da molécula com o contra-íon, sendo que dependendo da natureza do contra-íon e do meio (polar ou apolar), a carga pode estar mais localizada em um determinado grupo terminal.³⁹ A perda do estado ideal polimetínico pode normalmente ser observada no espectro de absorção no UV-Vis como um deslocamento, alargamento e/ou atenuação de intensidade da banda correspondente à transição $S_0 \rightarrow S_1$.³⁸⁻⁴⁰

Uma grande diversidade de cianinas vêm sendo sintetizadas através de diferentes modificações estruturais. Entre estas modificações, está a utilização de diferentes heterociclos como grupos terminais. Entre os compostos utilizados, estão os heterociclos benzazólicos (grupo benzazolila). Na Figura 7, são apresentados exemplos de cianinas com diferentes grupos benzazolila através da variação do heteroátomo. A mudança do heteroátomo causa alterações nas propriedades da cianina, como a localização do máximo de absorção (λ_{abs}) na região do UV-Vis.²⁴ Relacionado a este comportamento, tem-se que as transições eletrônicas dominantes para as cianinas são usualmente entre os orbitais moleculares de fronteira HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia).^{24,42} Em cianinas com três átomos de carbono na cadeia polimetínica, foi

descrito, por exemplo, que para o átomo de enxofre há a presença de estados desocupados de menor energia em comparação ao átomo de oxigênio,⁴² resultando em uma menor diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO, e assim em uma transição eletrônica de menor energia (maior comprimento de onda do máximo de absorção).

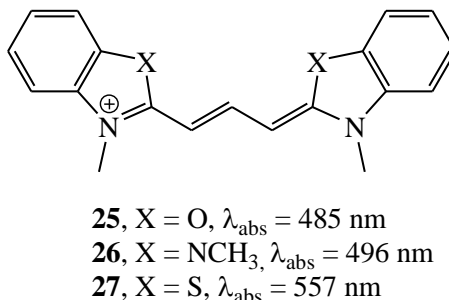


Figura 7. Cianinas (trimetinas – três carbonos na cadeia polimetínica) conjugadas com benzoxazol (**25**), benzimidazol (**26**) e benzotiazol (**27**).²⁴

Existem compostos derivados de heterociclos benzazólicos emissores pelo processo de transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado (detalhado no capítulo 2.2.2.), mas até o momento não foram descritas na literatura cianinas conjugadas com estes compostos. Neste trabalho, descreve-se pela primeira vez a síntese de cianinas ligadas a heterociclos do tipo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis (**35-37**), com o objetivo de obter cianinas que apresentem maior deslocamento de Stokes, a fim de ampliar o escopo de aplicações destes corantes.

2.1.3. Corantes benzazólicos

Heterociclos benzazólicos são compostos caracterizados por apresentar uma estrutura com um anel azólico de cinco membros condensado a um anel benzênico. O anel azólico sempre apresenta um átomo de nitrogênio com hibridização sp^2 na posição 3 e outro heteroátomo na posição 1. Conforme o heteroátomo na posição 1 tem-se os diferentes derivados benzazólicos. Denominando-se benzoxazol se $X=O$, benzotiazol se $X=S$, benzosselenazol se $X=Se$ e benzimidazol se $X=NH$. Quando esses heterociclos apresentam um grupo fenila na posição 2 e este grupo fenila possui uma hidroxila em posição *orto* à ligação com o anel azólico tem-se os derivados do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos (Figura 8).^{43,44,45}

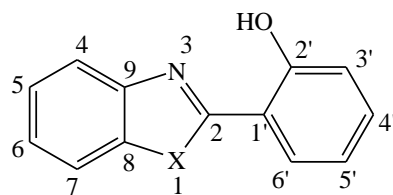


Figura 8. Heterociclos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos.

Compostos como os heterociclos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos que sofrem transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado (ESIPT), apresentam grande estabilidade térmica e fotofísica e uma emissão de fluorescência localizada para maiores comprimentos de onda, proporcionando assim uma grande separação entre os máximos de absorção e emissão, ou seja, um grande deslocamento de Stokes. Como consequência destas propriedades, estes compostos são utilizados em diversas aplicações,^{43,44} como fotoestabilizadores em polímeros, conferindo ao polímero fluorescência e maior estabilidade frente à radiação ultravioleta. Outra aplicação é o uso como sondas fluorescentes baseadas no monitoramento de duas emissões de fluorescência distintas (a emissão normal, localizada em menores comprimentos de onda, e a emissão decorrente do processo de ESIPT, localizada em maiores comprimentos de onda). Como a ocorrência de cada emissão é dependente do ambiente químico onde a sonda está localizada, como a polaridade do meio, estes compostos podem ser utilizados no estudo de sistemas biológicos, por exemplo, membranas celulares.⁶ Além de oferecer vantagens em detecções, em relação a sondas baseadas no monitoramento da variação de intensidade de uma única banda de emissão de fluorescência, eliminando ou minimizando diversos fatores que podem ocasionar erros nas medidas. Uma outra consequência importante relacionada ao processo de ESIPT é a eliminação de problemas relacionados à auto-absorção.⁴⁶ Alguns exemplos são apresentados na Figura 9.

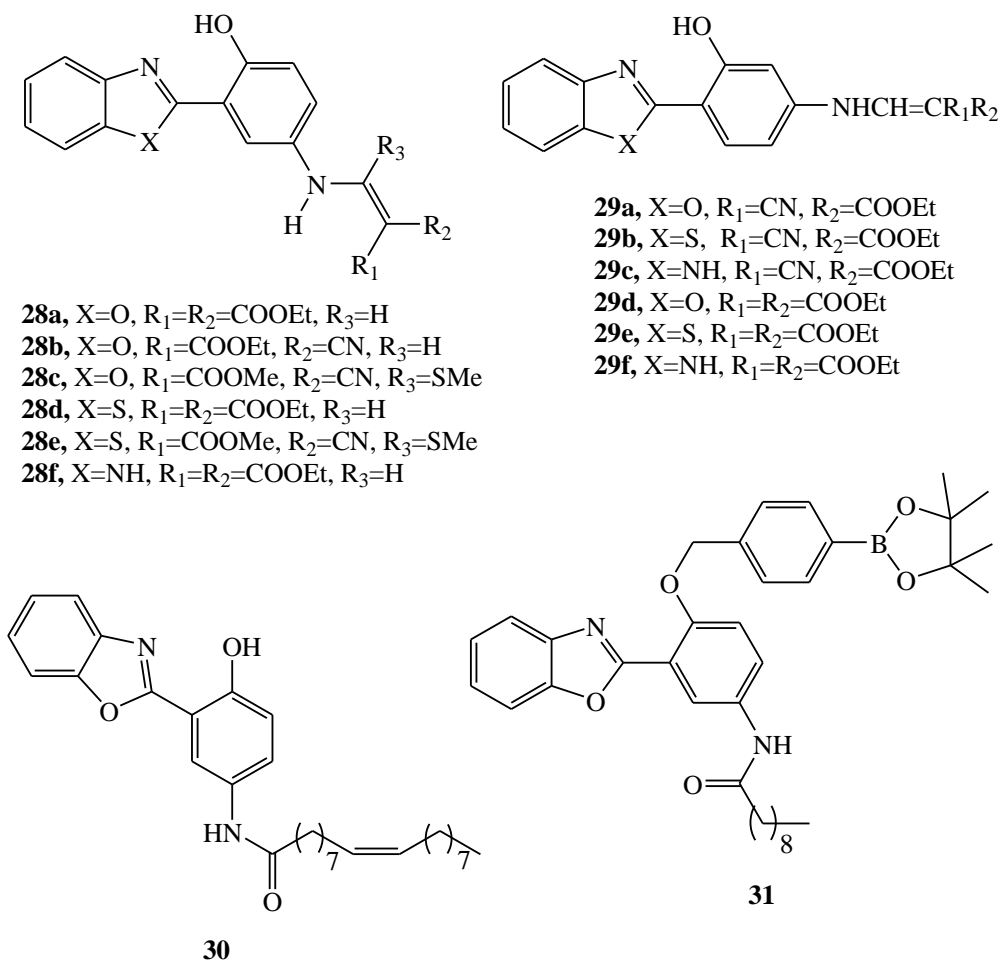


Figura 9. Exemplos de corantes benzazólicos e suas respectivas aplicações: polímeros fluorescentes (**28a-f** e **29a-f**),^{47,48} sondas fluorescentes de membranas celulares (**30**)⁶ e sondas fluorescentes para detecção de peróxido de hidrogênio (**31**)⁵.

2.2. FOTOFÍSICA

2.2.1. Absorção e emissão de compostos orgânicos

Uma substância, ao absorver um fóton de energia correspondente à diferença entre dois de seus níveis eletrônicos, tem um elétron promovido de um orbital de menor energia ocupado para um orbital de maior energia desocupado, gerando um estado eletrônico excitado. Em compostos orgânicos, as transições eletrônicas envolvem os orbitais moleculares ligantes, não ligantes e antiligantes. As transições eletrônicas mais importantes para moléculas que apresentam ligações duplas e átomos com pares de elétrons isolados são as transições do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ (permitidas por simetria de orbital) e as do tipo $n \rightarrow \pi^*$ (proibidas por simetria de orbital). A transição de menor energia ocorre entre os orbitais moleculares de fronteira HOMO e LUMO.^{49,50} O espectro de absorção de substâncias moleculares apresenta normalmente bandas que são constituídas por um conjunto de transições entre os diferentes

níveis eletrônicos, vibracionais e rotacionais. A correlação linear entre a absorbância e a concentração da substância absorvente é expressa pela lei de Lambert-Beer (1).

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot l, \quad (1)$$

onde A é a absorbância, ε é o coeficiente de absorção molar em um determinado comprimento de onda, l é o caminho óptico e c é a concentração da substância absorvente.⁴⁹

Após ser excitado, o composto pode sofrer diversos processos de decaimento ao voltar para o estado fundamental (Figura 10).^{49,51} Os processos podem ser divididos em processos radiativos (fluorescência e fosforescência), onde há emissão de luz, e processos não radiativos (relaxação vibracional, conversão interna e cruzamento inter-sistemas). Entre os processos radiativos tem-se a fluorescência, uma transição permitida por spin, pois envolve estados de mesma multiplicidade de spin, ocorrendo do primeiro estado excitado singlete para o estado fundamental singlete ($S_1 \rightarrow S_0$). Como consequência é um processo muito rápido (10^{-12} - 10^{-6} s). Cabe ressaltar que uma transição $S_0 \rightarrow S_1$ pode ser proibida por simetria de orbital, caso envolva orbitais moleculares com diferentes simetrias ($n \rightarrow \pi^*$). A fosforescência é uma transição proibida ou fracamente permitida por spin, pois envolve estados de diferente multiplicidade de spin, ocorrendo do primeiro estado excitado tripleto para o estado fundamental singlete ($T_1 \rightarrow S_0$), e assim é um processo mais lento (10^{-3} - 10^2 s) que a fluorescência.^{49,51}

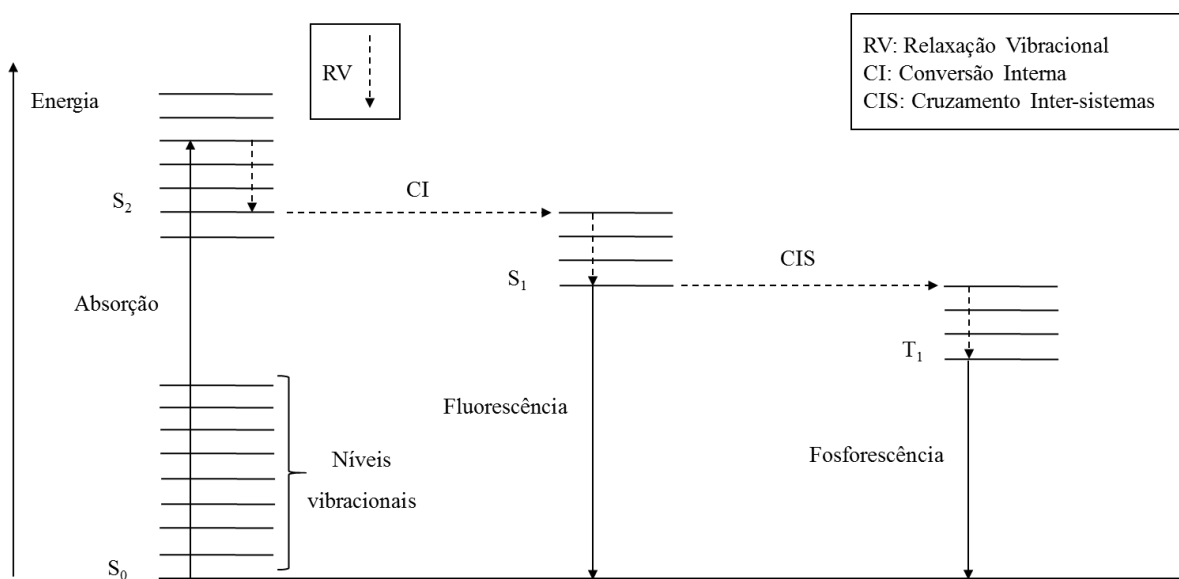


Figura 10. Diagrama de Jablonski (adaptado da literatura).^{44,49}

O estudo fotofísico de um determinado composto em diferentes solventes resulta muitas vezes em alterações consideráveis nos espectros de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência. Estas mudanças são causadas pelas interações entre soluto e solvente. As interações podem ser específicas ou não específicas. As interações específicas envolvem determinados sítios das moléculas de soluto e de solvente, como a ligação hidrogênio. Interações não específicas envolvem outras forças intermoleculares, que estão relacionadas a momentos de dipolo e polarizabilidade das moléculas. Os níveis energéticos do estado fundamental e do estado eletrônico excitado de um determinado composto variam conforme o meio onde ele está. Se um estado tem maior momento de dipolo em relação ao outro ele vai ter uma maior ou menor estabilização conforme a polaridade do solvente. Isto resulta em uma alteração na diferença de energia entre os estados, ou seja, nas energias de transição. Este fenômeno é conhecido como solvatocromismo, e pode ser observado como um deslocamento das bandas no espectro para maiores (solvatocromismo positivo) ou menores comprimentos de onda (solvatocromismo negativo) com o aumento da polaridade do meio.^{51,52}

2.2.2. Transferência protônica intramolecular no estado eletrônico excitado (ESIPT)

O processo de ESIPT pode ser observado em moléculas de diferentes estruturas, como os heterociclos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos, que possuem unidadesceptoras de próton (átomo de nitrogênio azólico) e doadoras de próton (hidroxila fenólica) unidas por uma ligação hidrogênio intramolecular. No estado excitado, as unidades tem sua basicidade e acidez aumentada ocorrendo uma rápida transferência protônica através da ligação hidrogênio intramolecular do grupo doador para o grupo aceptor.⁵³ Neste ciclo fotofísico, o confômero enol-*cis* (ou enol-*syn*) (E_I), estabilizado em solventes apolares e apróticos pela ligação hidrogênio intramolecular, ao ser excitado vai para um nível de maior energia gerando o enol-*cis* excitado (E_I^*). Neste instante há uma rápida transferência do hidrogênio do grupo doador (hidroxila) para o grupo aceptor (átomo de nitrogênio) produzindo o tautômero ceto excitado (K^*) que é mais estável. O tautômero K^* ao relaxar emitindo radiação eletromagnética (fluorescência) retorna ao seu estado fundamental (K). Neste momento há uma transferência de próton reversa regenerando a forma enol no estado fundamental (E_I), fechando o ciclo que é mostrado na Figura 11.^{44,54,55}

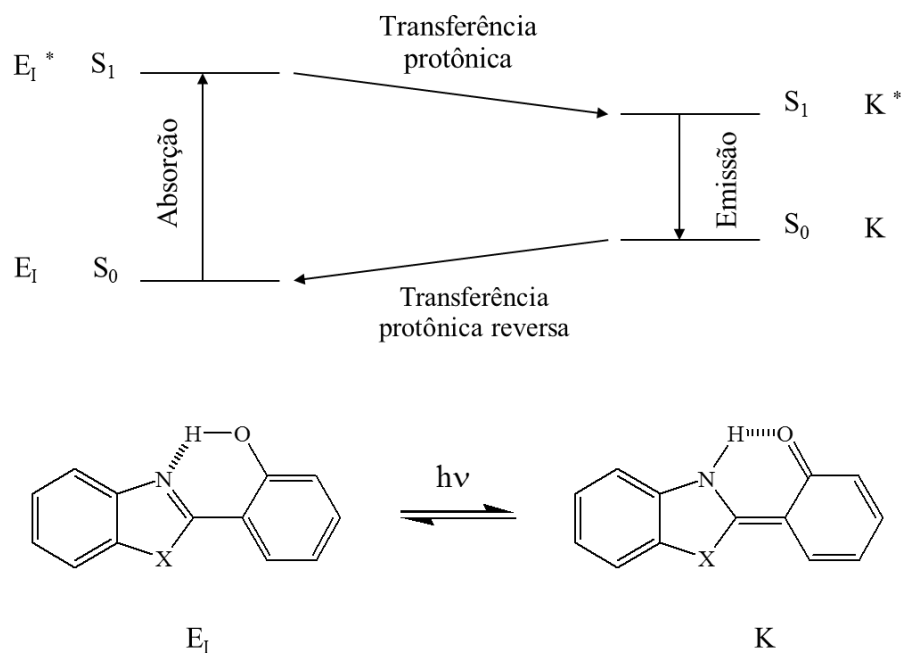


Figura 11. Representação do processo de ESIPT para heterociclos do tipo 2-(2'-hidroxifenil)benzazólicos, onde X = O, S, NH ou Se.

Com este processo ocorre uma significativa perda de energia e conseqüentemente uma emissão de fluorescência com grande deslocamento de Stokes em virtude da nova organização estrutural e eletrônica da forma ceto gerada, onde o nível eletrônico fundamental S₀ e o primeiro nível eletrônico excitado singlete S₁ estão mais próximos (menor diferença de energia).⁵³ O efeito do ESIPT no deslocamento de Stokes é mostrado na Figura 12.

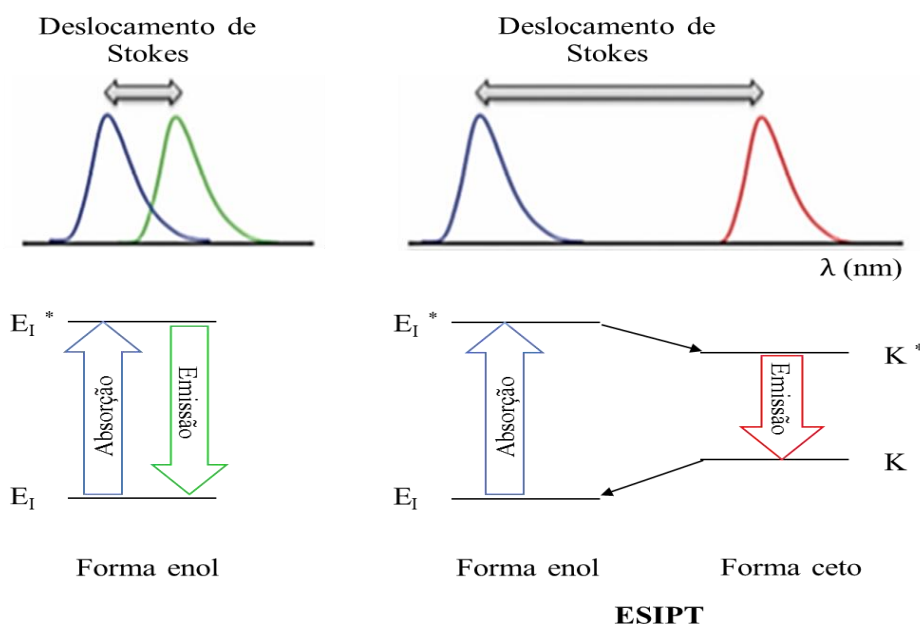


Figura 12. Diferentes deslocamentos de Stokes em relação a emissão normal da forma enol (esquerda) e a emissão ESIPT da forma ceto (direita). Adaptada da literatura.⁵⁶

Diversos estudos têm demonstrado uma influência do solvente no ESIPT, relacionada às interações entre as moléculas do soluto e do solvente.^{43,44,57} Conforme a natureza do solvente há uma maior ou menor estabilização de determinados isômeros conformacionais presentes em equilíbrio no estado fundamental (Figura 13).^{58,59}

Em solventes polares e/ou próticos a forma enol-*cis* aberta (ou solvatada) (E_{II}) é estabilizada como consequência da ruptura da ligação hidrogênio intramolecular entre os grupos doador e aceptor de próton, e da formação de uma ligação hidrogênio intermolecular com as moléculas do solvente. Em solventes apolares ou pouco polares o confômero enol-*cis* (E_I) é mais estabilizado em virtude da ligação hidrogênio intramolecular, mas os confômeros enol-*trans* (ou enol-*anti*) (E_{III}) para X=O, S ou Se, e em moléculas com X=NH o enol-*trans* aberto (E_{IV}) também podem existir.^{57,58}

Somente o confômero E_I apresenta ESIPT formando o tautômero ceto em solventes orgânicos. Assim, de acordo com o grau de estabilização dos outros confômeros em solução no estado fundamental, pode haver uma dupla emissão de fluorescência em um mesmo solvente, sendo uma banda (normal) atribuída à emissão de uma das formas enol em menores comprimentos de onda e a outra banda (ESIPT) atribuída a emissão da forma ceto em maiores comprimentos de onda.⁵⁷

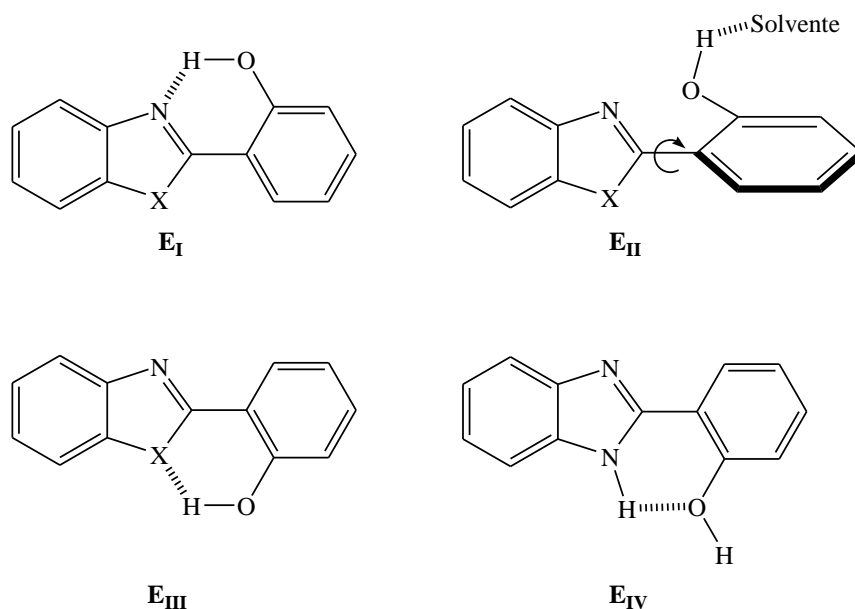


Figura 13. Isômeros conformacionais da forma enol, onde X = O, S, NH ou Se.

2.2.3. Formação de agregados em solução

As cianinas no estado sólido ou quando em solução podem se associar devido às interações intermoleculares formando agregados. Os agregados apresentam propriedades fotofísicas diferentes das moléculas livres em solução, resultando em alterações, tanto na localização como na forma das bandas, nos espectros de absorção na região do UV-Vis ou de emissão de fluorescência. Conforme estas mudanças, os agregados podem ser classificados em dois principais tipos: os agregados do tipo J (J de Jelley, um dos primeiros pesquisadores a investigar este tipo de agregados) apresentam uma banda de absorção deslocada para regiões de maiores comprimentos de onda (deslocamento batocrômico) em relação à banda de absorção das moléculas livres em solução, e os agregados do tipo H (H de hipsocrômico) apresentam uma banda de absorção deslocada para menores comprimentos de onda (deslocamento hipsocrômico) em relação à banda de absorção correspondente às moléculas livres em solução.^{31,60}

Agregados do tipo H são formados quando as moléculas se empilham “plano-a-plano” formando um arranjo do tipo “sanduíche”. Agregados do tipo J são formados quando a associação das moléculas envolve um arranjo do tipo “cabeça-a-cauda” (Figura 14). A formação dos agregados depende da estrutura da molécula, onde moléculas planares têm maior tendência de formar agregados, e do ambiente químico como pH, concentração, polaridade do solvente e temperatura. De maneira geral, a formação de agregados é diretamente proporcional ao aumento da concentração do corante e inversamente proporcional ao aumento da temperatura.³¹

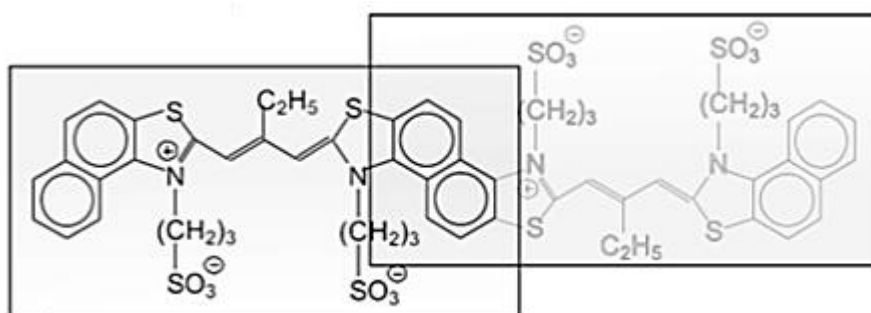


Figura 14. Uma provável geometria da disposição das moléculas de corante adjacentes em agregados do tipo J (adaptada da literatura).⁶¹

As mudanças nos espectros de absorção que ocorrem devido à formação de agregados podem ser explicadas pela teoria do Exciton molecular[†]. Desse modo, considerando o agregado do tipo H apresentando um arranjo “sanduíche” com momentos de dipolo de transição das moléculas paralelos, a transição eletrônica permitida do estado eletrônico fundamental para o estado eletrônico excitado envolve uma energia maior em relação a energia de transição eletrônica para o monômero (molécula livre em solução). Com isto, a banda de absorção correspondente ao agregado do tipo H tem um deslocamento hipsocrômico em relação a banda de absorção do monômero. Em um agregado do tipo J apresentando um arranjo “cabeça-a-cauda”, com os momentos de dipolo de transição das moléculas se aproximando da colinearidade, a transição eletrônica permitida está relacionada a uma energia menor. Assim, a banda de absorção correspondente ao agregado do tipo J tem um deslocamento batocrômico em relação a banda de absorção do monômero (Figura 15).^{31,60}

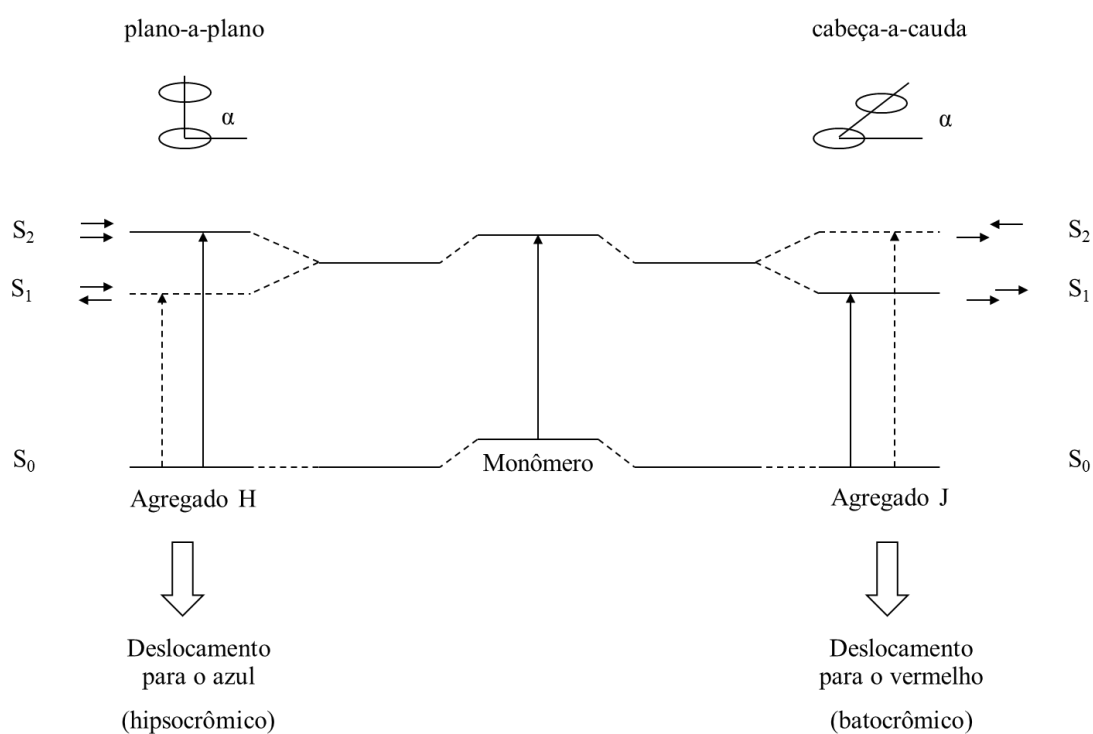


Figura 15. Representação esquemática da relação entre o arranjo das moléculas no agregado e o deslocamento espectral, onde as setas horizontais representam os momentos de dipolo de transição das moléculas no agregado (adaptada da literatura).³¹

O ângulo formado entre o eixo que une as moléculas (direção de crescimento do agregado) e o eixo ao longo das moléculas é usualmente chamado de “ângulo de

[†]Teoria que relaciona a interação eletrostática entre os momentos de dipolo de transição das moléculas no agregado a uma divisão dos níveis de energia do estado excitado do agregado.

deslizamento” (α). Ângulos menores ($\alpha < 32^\circ$), produzem deslocamentos batocrômicos, relacionados a agregados do tipo J, sendo a banda cada vez mais deslocada para a região de maiores comprimentos de onda à medida que α se aproxima de zero. Ângulos maiores ($\alpha > 32^\circ$), conduzem a deslocamentos hipsocrômicos, que estão relacionados a agregados do tipo H (Figura 16).^{31,60}

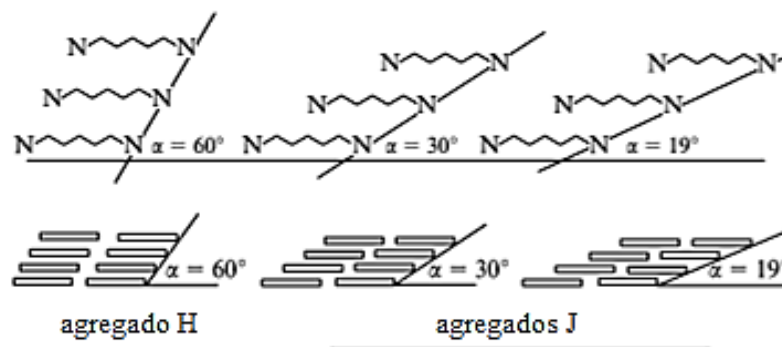
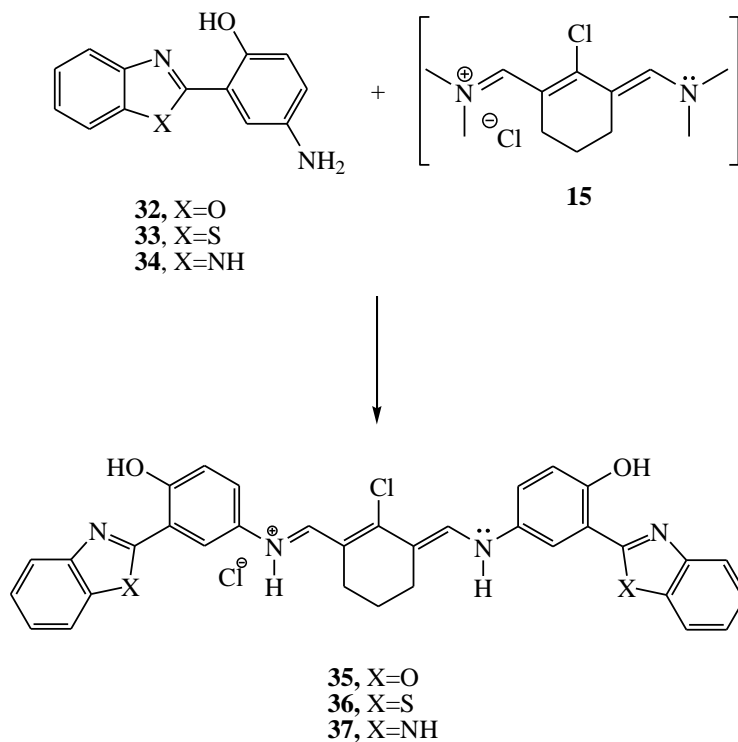


Figura 16. Representação esquemática das estruturas de agregados do tipo H e do tipo J de cianinas (adaptada da literatura).⁶⁰

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Sintetizar uma nova classe de corantes cianinas derivatizadas com heterociclos fotoativos por ESIPT, a fim de obter cianinas com maior deslocamento de Stokes, propriedade inerente aos heterociclos emissores por ESIPT.



3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. Sintetizar o reagente de Vilsmeier-Haack;

3.2.2. Sintetizar o sal pentamético (**15**) pela reação entre o reagente de Vilsmeier-Haack e a ciclohexanona.

3.2.3. Sintetizar as cianinas bis-(benzazolil-hidroxifenilamino) através da reação entre o sal pentamético (**15**) e os heterociclos do tipo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazólicos (**32-34**).

3.2.4. Caracterizar a estrutura molecular das cianinas utilizando técnicas clássicas de identificação (RMN de ^1H e ^{13}C , IV);

3.2.5. Caracterizar opticamente as cianinas utilizando as espectroscopias de absorção no UV-Vis e de emissão de fluorescência.

4. EXPERIMENTAL

4.1. MATERIAIS E MÉTODOS

A parte experimental deste trabalho foi realizada no laboratório E-208, do Grupo de Pesquisa em Fotoquímica Orgânica Aplicada (GPFOA) do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Todas as análises com relação ao trabalho foram realizadas no Instituto de Química da mesma Universidade.

Os reagentes e solventes utilizados na síntese e/ou purificação dos compostos foram os seguintes: cloreto de fosforila (Aldrich), cicloexanona P.A. (Synth), *N,N*-dimetilformamida HPLC (Panreac), acetona P.A. (Vetec), etanol P.A. (Synth), diclorometano P.A. (Química Moderna) e acetato de etila P.A. (Química Moderna).

Os compostos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**32**), 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (**33**) e 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazol (**34**) foram sintetizados previamente conforme descrito na literatura.⁴⁴

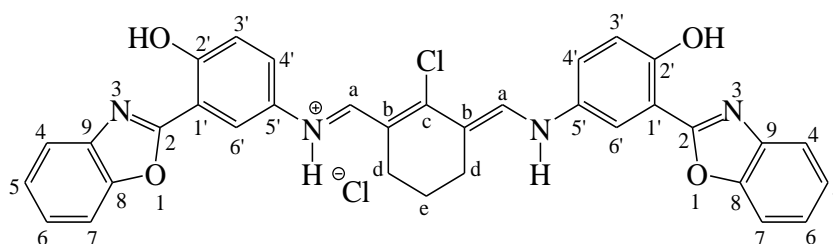
Os solventes utilizados na realização das medidas de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência foram: etanol absoluto (Merck), acetonitrila HPLC/SPECTRO (Tedia), *N,N*-dimetilformamida HPLC (Panreac) e água deionizada.

As análises espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C foram realizadas em equipamentos Varian Inova 300 MHz e/ou Bruker Avance 400 MHz, utilizando tubos de 5 mm de diâmetro interno e ácido trifluoroacético deuterado (ATF-d) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) como solvente. As medidas espectroscópicas na região do infravermelho foram realizadas em pastilhas de KBr, utilizando um equipamento Shimadzu IR Prestige-21. As medidas de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência foram conduzidas à temperatura ambiente utilizando um espectrofotômetro Shimadzu UV-2450 e um espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301 PC, respectivamente.

4.2. SÍNTESE DAS CIANINAS BIS-(BENZAZOLIL-HIDROXIFENILAMINO) (35-37)

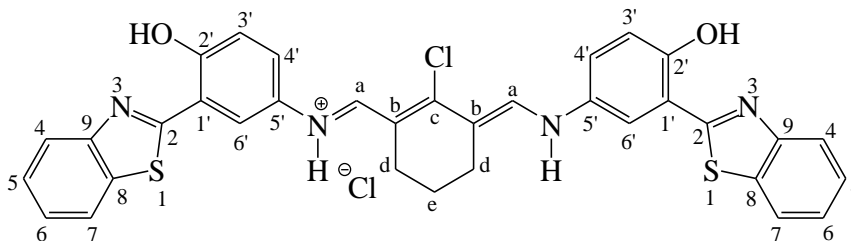
Para obtenção das cianinas **35-37**, cloreto de fosforila (POCl_3) (0,460 ml; 4,94 mmol) foi adicionado gota à gota à DMF (0,600 ml; 7,8 mmol) sob agitação em um balão de fundo redondo a 0°C . Após a adição do cloreto de fosforila, a reação foi mantida à temperatura ambiente por 2 h. Após, ciclohexanona (0,140 ml; 1,35 mmol) foi adicionada lentamente, aquecendo posteriormente a mistura a 95°C por 1 h. Na etapa seguinte, foi adicionado o respectivo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazol (**32-34**) (2,7 mmol) dissolvido em etanol ou uma mistura de solventes (detalhado nos itens 4.2.1., 4.2.2. e 4.2.3.) a 70°C prosseguindo a reação nesta temperatura por 1 h. O consumo de **32-34** foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD). As cianinas precipitam no meio reacional, sendo realizada a filtração e em seguida a purificação lavando o sólido com diclorometano e após com acetato de etila à quente. Posteriormente o sólido foi seco em estufa.

4.2.1. Síntese da cianina bis-(benzoxazolil-hidroxifenilamino) (35)



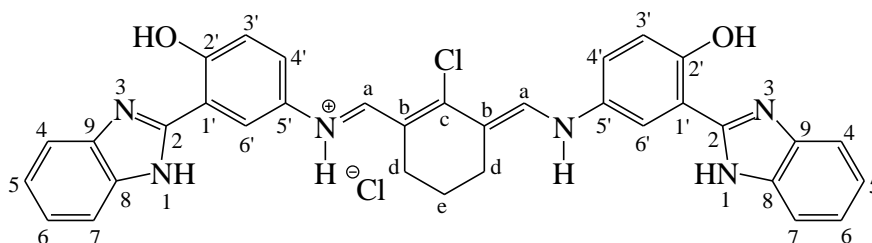
Para obtenção da cianina **35**, foi utilizado o precursor 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazol (**32**) (612 mg; 2,7 mmol) dissolvido em 40 ml de etanol a 70°C . A purificação da cianina foi realizada lavando o sólido com diclorometano e após com acetato de etila à quente. Massa final: 600 mg. Rendimento: 71%. IV (KBr , cm^{-1}): 3412 (ν_{NH}); 1612 e 1470 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$). RMN de ^1H (ATF-d, 300 MHz, δ em ppm): 8,75 (s, 2H, H_a); 8,30 (s alargado, 2H, $\text{H}_{6'}$); 7,97-7,85 (m, 4H); 7,85-7,67 (m, 6H); 7,44 (d, $^3J_{\text{H}_3', \text{H}_4'} = 9,08$ Hz, 2H, $\text{H}_{3'}$); 2,72 (s alargado, 4H, H_d); 2,05 (s alargado, 2H, H_e). RMN de ^{13}C (ATF-d, 75,4 MHz, APT, δ em ppm): 19,1 (C_d ou C_e); 23,8 (C_d ou C_e); 107,0; 112,5; 115,6; 116,9 (C_b); 119,3; 119,6; 127,9; 129,4; 129,5; 130,1; 133,5; 148,3; 149,5 (C_a); 157,5 (C_c); 160,7; 161,0.

4.2.2. Síntese da cianina bis-(benzotiazolil-hidroxfenilamino) (36)



Para obtenção da cianina **36**, foi utilizado o precursor 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (**33**) (654 mg; 2,7 mmol) dissolvido em 90 ml de uma mistura de solventes (8:1 etanol/diclorometano) a 70°C. A purificação da cianina foi realizada lavando o sólido com diclorometano e após com acetato de etila à quente. A cianina foi purificada adicionalmente em um sistema Soxhlet, primeiramente com acetato de etila e após acetona, sendo o sólido seco posteriormente em estufa. Massa final: 588 mg. Rendimento: 66%. IV (KBr, cm^{-1}): 3352 (ν_{NH}); 1605 e 1483 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$). RMN de ^1H (ATF-d, 300 MHz, δ em ppm): 8,74 (s, 2H, H_a); 8,21 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H, H_4 ou H_7); 8,13 (d, $J = 8,20$ Hz, 2H, H_4 ou H_7); 8,10 (s alargado, 2H, H_6'); 7,90-7,76 (m, 4H, H_5 , H_6); 7,73 (d, $^3J_{\text{H}_3', \text{H}_4'} = 9,08$ Hz, 2H, H_4'); 7,43 (d, $^3J_{\text{H}_3', \text{H}_4'} = 9,08$ Hz, 2H, H_3'); 2,71 (s alargado, 4H, H_d); 2,06 (s alargado, 2H, H_e). RMN de ^{13}C (ATF-d, 75,4 MHz, APT, δ em ppm): 18,9 (C_d ou C_e); 23,7 (C_d ou C_e); 112,9; 116,7 (C_b); 117,5; 119,3; 119,7; 122,7; 127,9; 128,7; 129,3; 130,7; 133,3; 139,6; 149,3 (C_a); 155,2 (C_c); 160,4; 169,6 (C_2).

4.2.3. Síntese da cianina bis-(benzimidazolil-hidroxfenilamino) (37)



Para obtenção da cianina **37**, foi utilizado o precursor 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazol (**34**) (610 mg; 2,7 mmol) dissolvido em 80 ml de uma mistura de solventes (1:1 etanol/metanol) a 70°C. A purificação da cianina foi realizada lavando o sólido com diclorometano e após com acetato de etila à quente. A cianina foi purificada

adicionalmente em um sistema Soxhlet, primeiramente com acetato de etila e após com acetona, sendo o sólido seco posteriormente em estufa. Massa final: 634 mg. Rendimento: 75%. IV (KBr, cm^{-1}): 3408 (ν_{NH}), 1622, 1585 e 1473 ($\nu_{\text{C=C}}$). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ em ppm): 11,35 (s, largo, 1H, OH); 8,53 (s alargado, 4H, H_6 , H_a); 7,93-7,75 (m, 6H); 7,55-7,37 (m, 6H); 2,67 (s alargado, 4H, H_d); 1,81 (s alargado, 2H, H_e). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz, δ em ppm): 19,4 (C_d ou C_e); 24,7 (C_d ou C_e); 109,7; 114,2; 114,9; 117,7; 118,3; 125,7; 127,0; 131,4; 132,0; 145,9; 147,9; 155,3; 155,8.

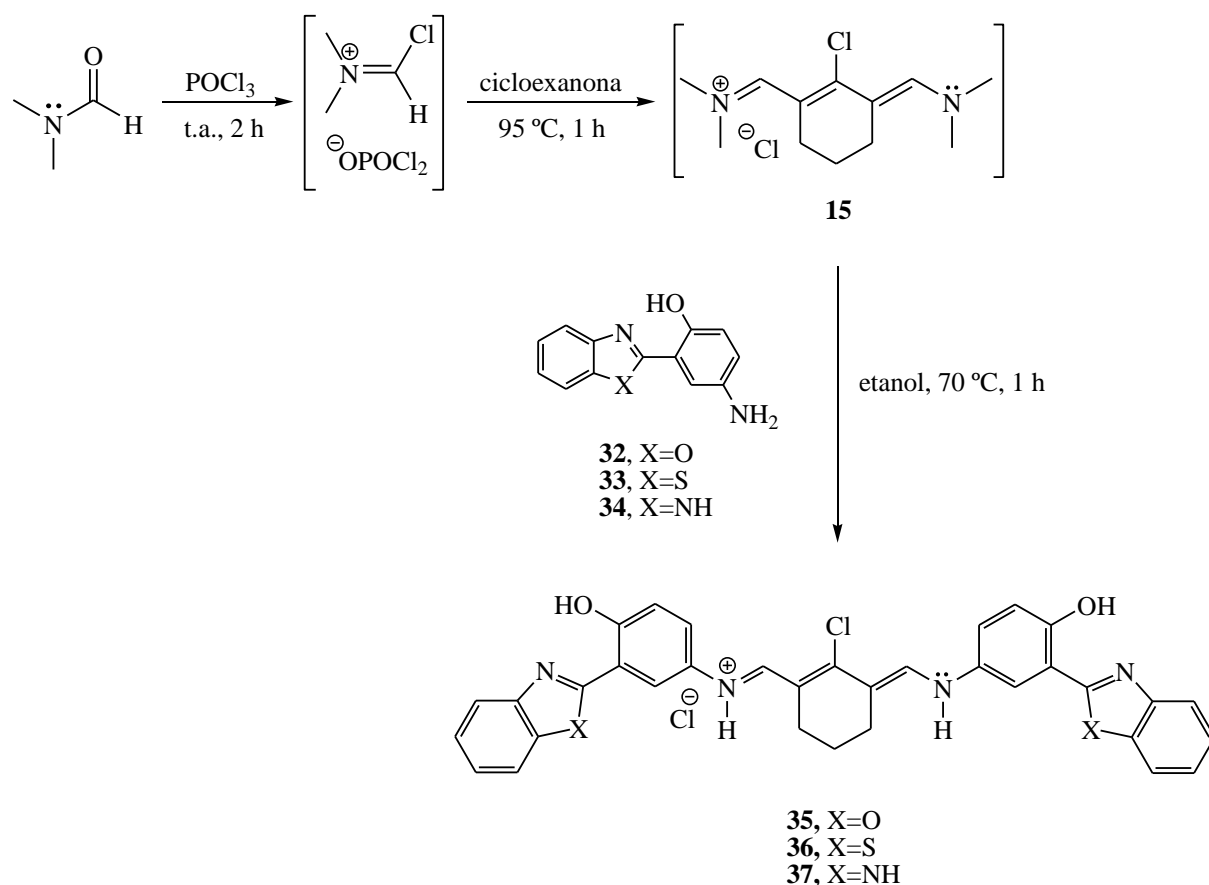
4.3. Preparo das soluções para a espectroscopia óptica

Para a realização das medidas de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência foram preparadas soluções dos corantes na concentração de $10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, sendo realizadas as devidas diluições para obtenção das soluções nas concentrações avaliadas ($10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$). As cianinas mostraram pouca solubilidade em diversos solventes, apresentando maior solubilidade somente em solventes mais polares. As medidas espectroscópicas foram realizadas à temperatura ambiente utilizando cubetas com 1 cm de caminho óptico.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. SÍNTESE DAS CIANINAS 35-37

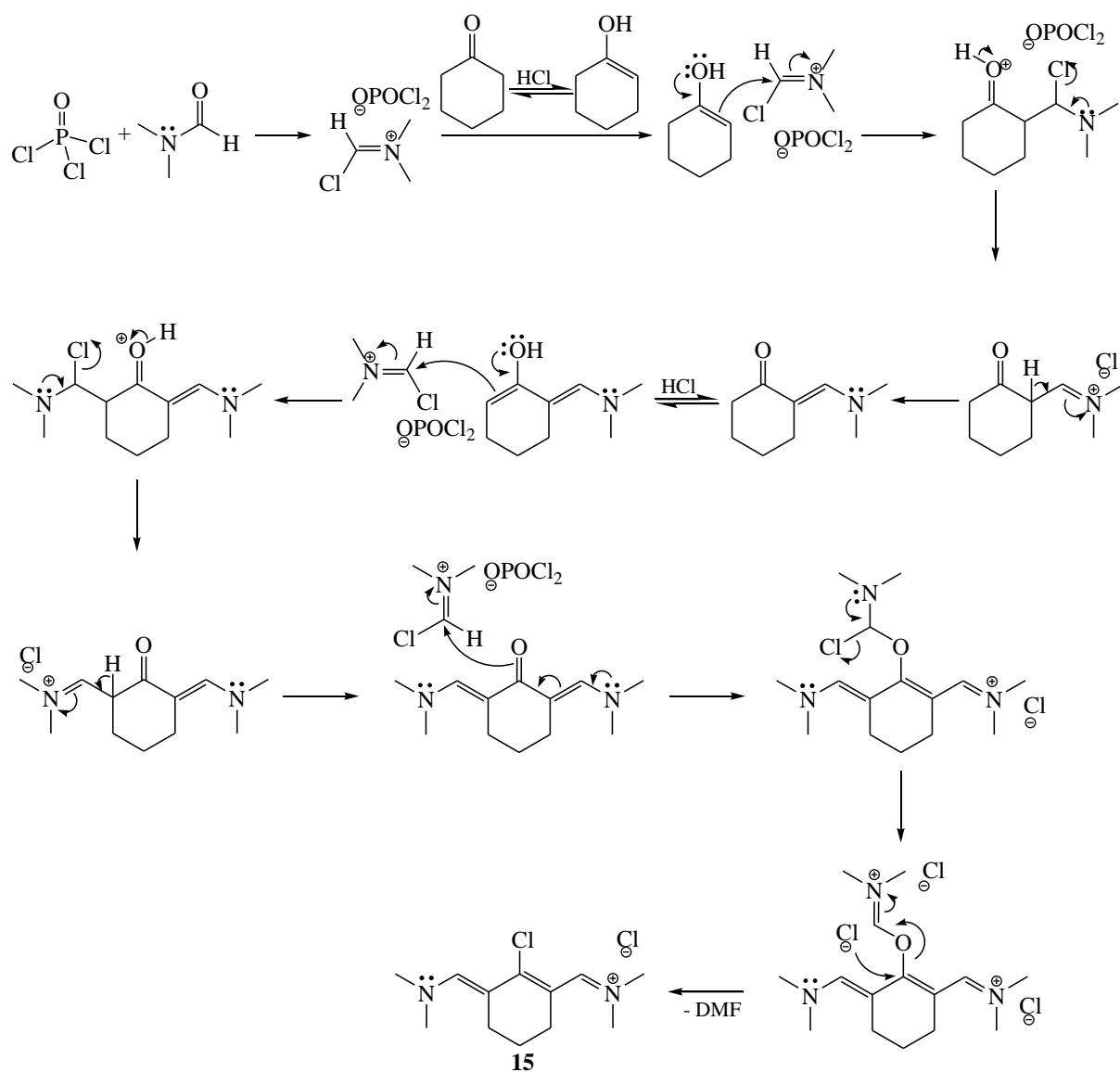
O esquema de síntese das cianinas bis-(benzazolil-hidroxifenilamino) **35-37** é mostrado no Esquema 8. A obtenção das cianinas foi realizada com modificação da literatura,^{62,63} via reação de Vilsmeier-Haack-Arnold. A primeira etapa consiste na obtenção do reagente de Vilsmeier-Haack através da reação entre DMF e POCl₃ à temperatura inicial de 0°C até a temperatura ambiente por 2 h. Após este período, a cicloexanona foi adicionada, sendo observada uma mudança na coloração da mistura de incolor para amarelo. A mistura reacional foi então aquecida sob agitação a 95°C por 1 h, ocorrendo uma mudança na coloração de amarelo para vermelho. Posteriormente foram adicionados dois equivalentes da respectiva amina **32-34** em relação à cicloexanona. As cianinas precipitam no meio e o único tratamento feito foi lavar o sólido com diferentes solventes.



Esquema 8. Síntese das cianinas **35-37**.

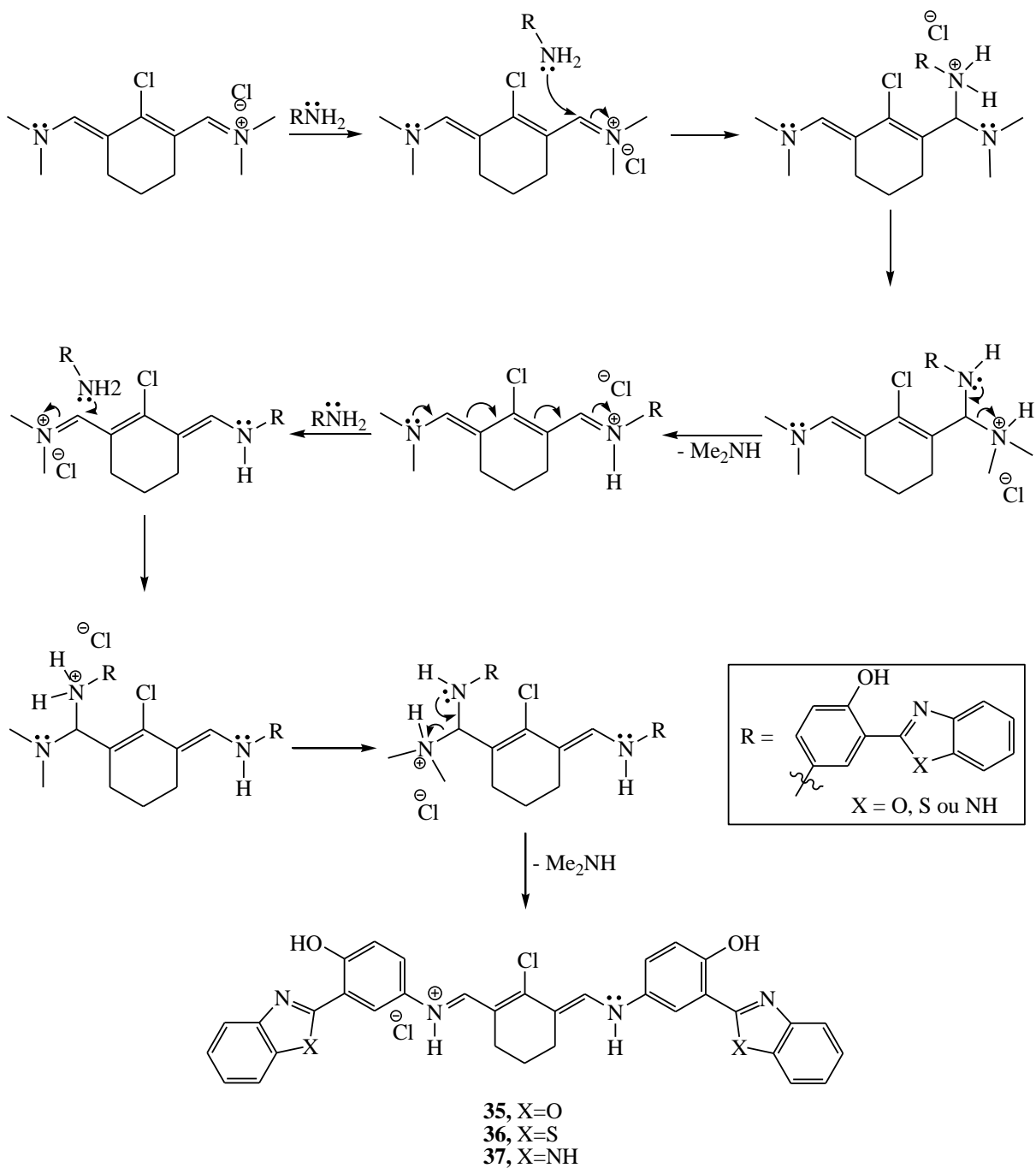
Nos Esquemas 9 e 10 é mostrada uma proposta de mecanismo adaptada da literatura,^{18,27} onde primeiramente ocorre a formação do reagente de Vilsmeier-Haack através

da reação entre POCl_3 e DMF. Após a adição da ciclohexanona, o seu respectivo tautômero enol, formado pela presença de HCl no meio reacional, ataca o reagente de Vilsmeier-Haack, aduto eletrofílico em excesso na mistura, sofrendo várias imino-alkilações posteriores através de reações de substituição eletrofílica, para formar o intermediário imínio **15**,¹⁸ como apresentado no Esquema 9.



Esquema 9. Mecanismo proposto para a etapa de formação do intermediário **15** (adaptado da literatura).^{18,27}

Na etapa seguinte, com a adição de dois equivalentes da amina aromática (**32-34**) em relação à ciclohexanona, ocorre a formação dos produtos por meio de reação de substituição nucleofílica no carbono imínico (Esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo proposto para a etapa de formação das cianinas **35-37** através da reação das aminas aromáticas **32-34** com o sal pentamético **15** (adaptado da literatura).²⁷

5.2. CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA

5.2.1. Absorção na região do infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C

A caracterização dos compostos foi realizada por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C e absorção no infravermelho (IV). A partir da análise dos dados dos espectros de absorção no IV dos compostos precursores **32-34** (Anexo Figuras A1, A4 e A5) e das respectivas cianinas

35-37 (Anexo Figuras A6, A9 e A12), pode-se observar para os precursores as duas bandas correspondentes às vibrações de estiramento assimétrico entre 3414 e 3397 cm^{-1} e simétrico entre 3329 e 3305 cm^{-1} do grupo amino. Para as cianinas **35-37** somente uma banda entre 3412 e 3352 cm^{-1} correspondente ao estiramento N–H é observada. A vibração de estiramento O–H da hidroxila fenólica não é observada como consequência da ligação hidrogênio intramolecular. Na Figura 17 é apresentado o espectro de absorção no IV do precursor **33** com as duas bandas em 3414 e 3327 cm^{-1} relacionadas às vibrações de estiramento do grupo amino e da cianina **36** (produto) mostrando somente uma banda em 3352 cm^{-1} correspondente ao estiramento N–H.

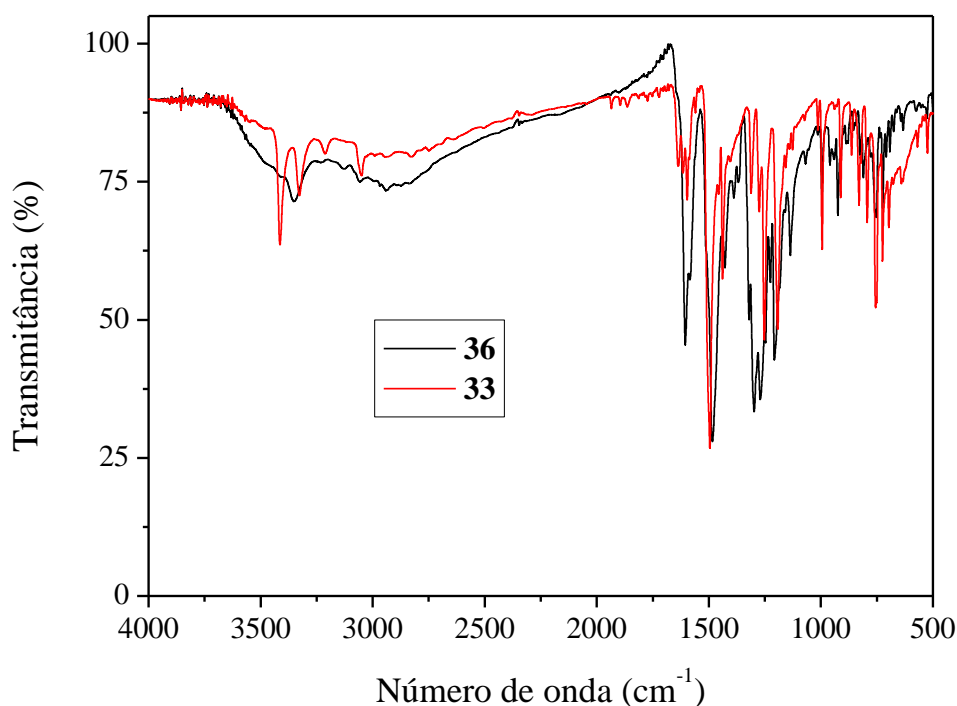


Figura 17. Espectro de IV do precursor **33** e da cianina **36** (KBr).

Os espectros de RMN de ^1H das cianinas **35-37** apresentam de modo geral dois conjuntos de sinais. Um conjunto relacionado aos hidrogênios de anel aromático e aos hidrogênios no sistema conjugado da cadeia polimetínica entre 8,80 ppm e 7,35 ppm. O outro conjunto, representado por dois singletes alargados, correspondente aos hidrogênios metilênicos do ciclo de seis membros no centro da cadeia polimetínica entre 2,80 ppm e 1,70 ppm. A partir dos espectros é possível observar a quantidade reduzida de sinais, mostrando a simetria das moléculas com a deslocalização da carga na cadeia polimetínica.

Na Figura 18 são apresentadas as expansões na região de 7,25 ppm a 9,00 ppm para os espectros de RMN de ^1H do precursor **32** e da cianina **35**. Os correspondentes espectros completos estão apresentados nos anexos.

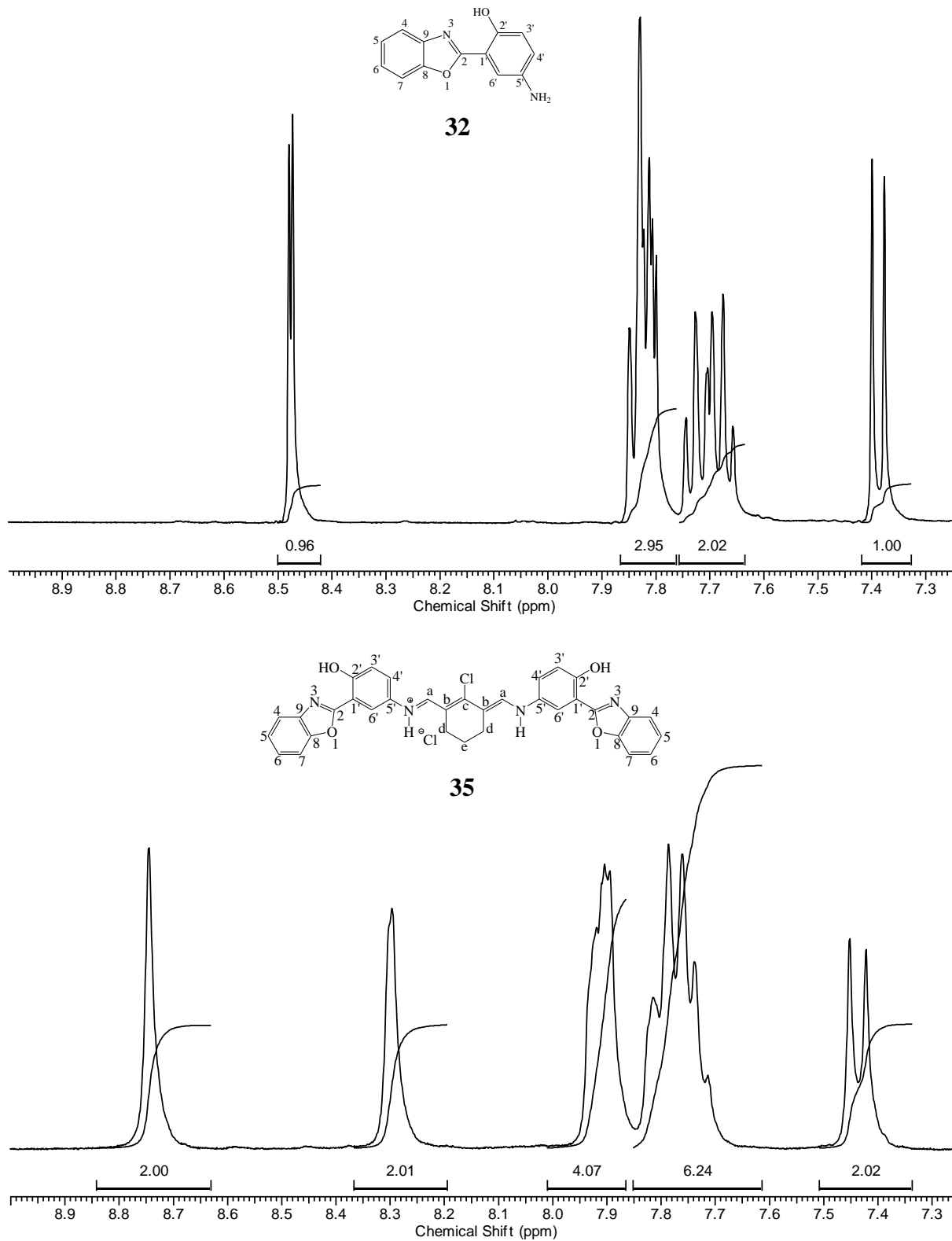


Figura 18. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^1H do precursor **32** (ATF-d, 400 MHz) e da cianina **35** (ATF-d, 300 MHz).

A partir do espectro de **32** (Figura 18 e Anexo Figura A2) pode-se observar um dublete em 8,48 ppm correspondente ao hidrogênio H_{6'} com uma constante de acoplamento *meta* (${}^4J_{H_4', H_6'} = 2,77$ Hz) relacionada ao acoplamento com o hidrogênio H_{4'}. Dois multipletes nas regiões de 7,87-7,76 ppm e 7,76-7,62 ppm estão relacionados aos hidrogênios H₄, H₅, H₆, H₇ em um sistema ABCD e H_{4'}. Com o hidrogênio H_{4'} aparecendo na região correspondente ao multiplete com integral de 3 hidrogênios, localizado em maiores frequências. O hidrogênio H_{3'} aparece mais blindado como um dublete em 7,39 ppm com uma constante de acoplamento *orto* (${}^3J_{H_3', H_4'} = 9,06$ Hz) correspondente ao acoplamento com o hidrogênio H_{4'}.

Para a cianina **35** (Figura 18 e Anexo Figura A7) pode-se observar os hidrogênios mais desblindados H_a como um singlete em 8,75 ppm. Os hidrogênios H_{6'} aparecem mais blindados em relação ao precursor como um singlete alargado em 8,30 ppm. Nas regiões de 7,97-7,85 ppm e 7,85-7,67 ppm aparecem dois multipletes referentes aos hidrogênios H₄, H₅, H₆, H₇ e H_{4'}. Os hidrogênios H_{4'} aparecem na região equivalente ao multiplete com integral de seis hidrogênios, localizado em menores frequências. Os hidrogênios H_{3'} aparecem mais blindados como um dublete com constante de acoplamento *orto* (${}^3J_{H_3', H_4'} = 9,08$ Hz) em 7,44 ppm. Os quatro hidrogênios H_d e os dois hidrogênios H_e metilênicos aparecem como singletes alargados em 2,72 ppm e 2,05 ppm respectivamente.

Analisando as expansões na região dos aromáticos dos espectros de RMN de ¹³C (APT) do precursor **32** e da cianina **35** (Figura 19) e os correspondentes espectros completos apresentados nos anexos (Figuras A3 e A8), é possível identificar alguns carbonos. No espectro da cianina **35**, o carbono C₂ está relacionado a um dos dois sinais em torno de 161 ppm. O carbono C_c (carbono ligado ao cloro) aparece, mais desblindado em relação aos demais carbonos da cadeia polimetínica, em torno de 157 ppm. Em torno de 149 ppm é observado o carbono C_a (CH ligado ao nitrogênio). O carbono quaternário C_b (o mais blindado em relação aos demais carbonos sp² da cadeia polimetínica) aparece em torno de 117 ppm. Na região alifática são observados os carbonos metilênicos C_e e C_d aproximadamente em 19 ppm e 24 ppm.

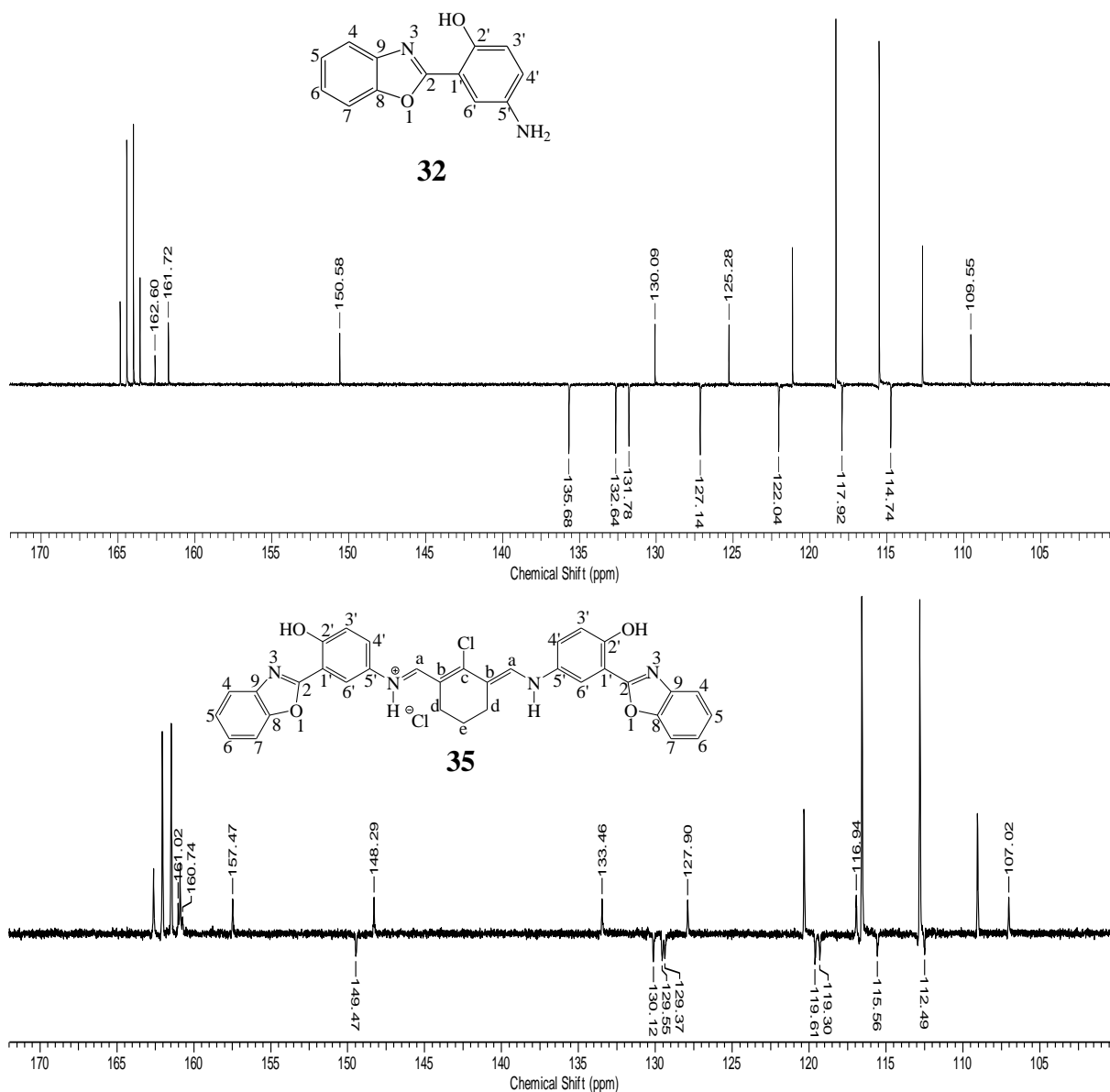


Figura 19. Expansão na região dos aromáticos dos espectros de RMN de ^{13}C do precursor **32** (ATF-d, 100 MHz, APT) e da cianina **35** (ATF-d, 75,4 MHz, APT).

A partir da expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^1H da cianina **36** (Figura 20) e do correspondente espectro completo apresentado em anexo (Figura A10) é possível identificar os hidrogênios H_a como um singlete em 8,74 ppm. Após em frequências menores aparecem dois dubletes, com constantes de acoplamento *orto* ($^3J_{\text{H}_4, \text{H}_5} = 8,2 \text{ Hz}$ e $^3J_{\text{H}_6, \text{H}_7} = 8,2 \text{ Hz}$), em torno de 8,21 ppm e 8,13 ppm relacionados aos hidrogênios H_4 e H_7 . Com um deslocamento químico muito próximo, ocorrendo a sobreposição parcial com o dublete em 8,13 ppm, é observado o sinal correspondente aos hidrogênios H_6 na forma de um singlete alargado em 8,10 ppm. Os hidrogênios H_5 e H_6 aparecem mais blindados como um

multiplete entre 7,90 ppm e 7,76 ppm. Parte deste multiplete se sobrepõe parcialmente ao dublete em torno de 7,73 ppm, com constante de acoplamento *orto* ($^3J_{H_{3'}, H_{4'}} = 9,08$ Hz), relacionado aos hidrogênios $H_{4'}$. Os hidrogênios $H_{3'}$ aparecem mais blindados como um dublete ($^3J_{H_{3'}, H_{4'}} = 9,08$ Hz), em função do acoplamento *orto* com $H_{4'}$, em torno de 7,43 ppm. Na região alifática são observados os sinais para os hidrogênios metilênicos H_d e H_e em 2,71 ppm e 2,06 ppm respectivamente, na forma de dois singletes alargados.

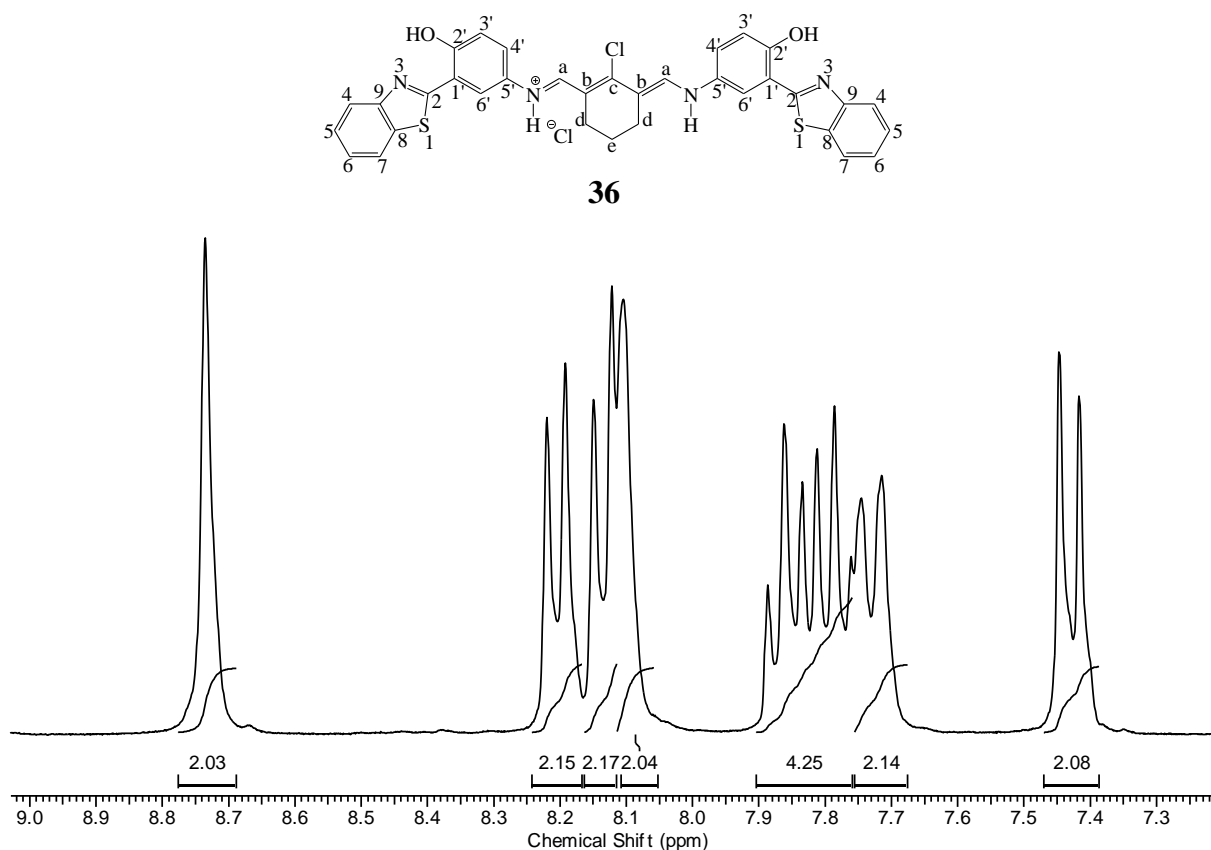


Figura 20. Expansão da região dos aromáticos do espectro de RMN de 1H da cianina **36** (ATF-d, 300 MHz).

Com base na expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C (APT) da cianina **36** (Figura 21) e no correspondente espectro completo apresentado em anexo (Figura A11) é possível identificar o carbono imínico C_2 em aproximadamente 170 ppm. Em 155 ppm aproximadamente, aparece o carbono C_c ligado ao átomo de cloro. O carbono C_a (CH ligado ao nitrogênio) é observado em aproximadamente 149 ppm. Em frequências menores aparece o carbono quaternário C_b em torno de 117 ppm. Na região alifática são observados os carbonos metilênicos C_d e C_e em torno de 19 ppm e 24 ppm.

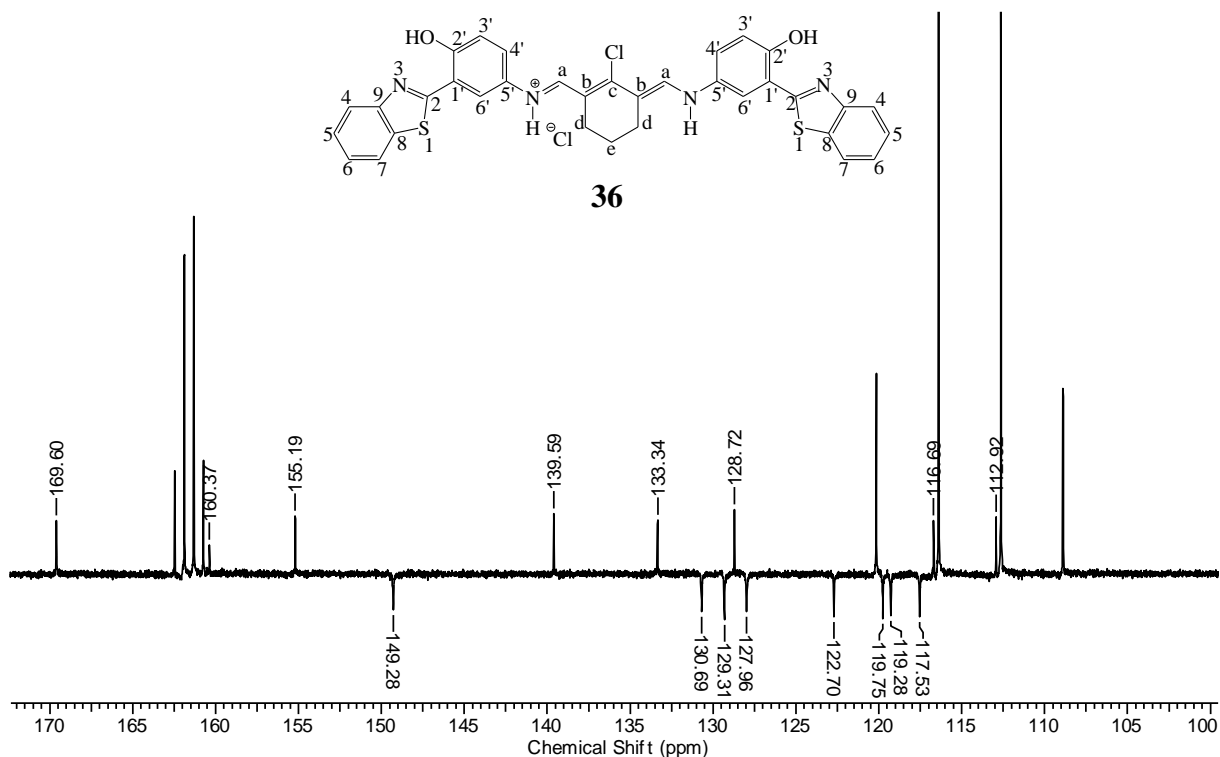


Figura 21. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C da cianina **36** (ATF-d, 75,4 MHz, APT).

Para a cianina **37** pode-se observar na expansão do espectro na região dos aromáticos (Figura 22) e no correspondente espectro completo apresentado em anexo (Figura A13), os sinais referentes aos hidrogênios. Um sinal alargado em torno de 11,35 ppm é atribuído ao hidrogênio da hidroxila fenólica. Este sinal aparece nesta região como consequência da ligação hidrogênio intramolecular que acaba desblindando o hidrogênio.^{43,44} Não foi observado o sinal correspondente ao outro hidrogênio da outra hidroxila fenólica. Os hidrogênios H_a e $\text{H}_{6'}$ aparecem com o mesmo deslocamento químico como um singlete alargado em 8,53 ppm. Os hidrogênios H_4 , H_5 , H_6 , H_7 , $\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_{4'}$ aparecem na forma de dois multipletes nas regiões de 7,93-7,75 ppm e 7,55-7,37 ppm. Na região alifática aparecem como dois singletes alargados os hidrogênios metilênicos H_d e H_e em 2,67 ppm e 1,81 ppm respectivamente.

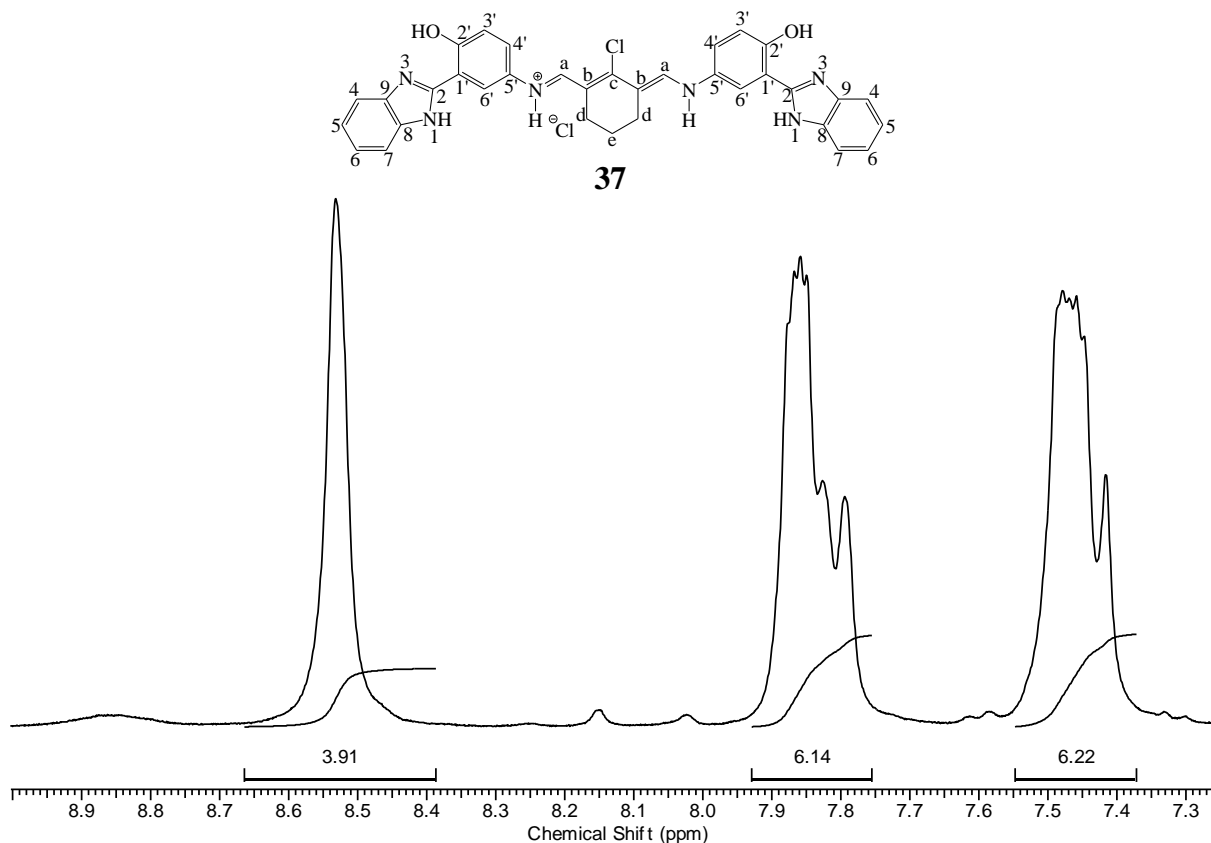


Figura 22. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^1H da cianina **37** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

Na expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C da cianina **37** (Figura 23) e no correspondente espectro completo apresentado em anexo (Figura A14), não aparecem três carbonos mesmo após um tempo de aquisição superior a 9 horas. Aparecem entre 109 ppm e 156 ppm 13 sinais correspondentes aos carbonos com hibridização sp^2 dos anéis aromáticos e da cadeia polimetínica. Os carbonos metilênicos C_d e C_e aparecem em torno de 25 ppm e 19 ppm.

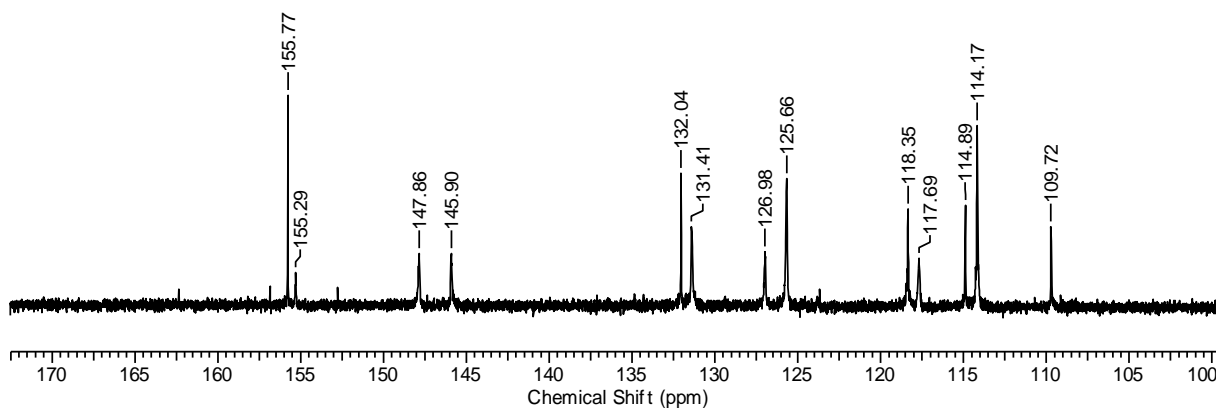


Figura 23. Expansão na região dos aromáticos do espectro de RMN de ^{13}C da cianina **37** (DMSO- d_6 , 100 MHz).

5.2.2. Espectroscopia óptica de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência

As medidas de absorção na região do UV-Vis e emissão de fluorescência foram realizadas para as cianinas **35-37** e para os benzazóis **32-34** em diferentes solventes. As cianinas mostraram pouca solubilidade em diversos solventes, sendo assim as medidas foram realizadas em solventes de maior polaridade. Na Tabela I são listadas as constantes dielétricas referentes aos solventes utilizados.

Tabela I. Constantes dielétricas relacionadas aos solventes utilizados no estudo fotofísico.

Solvente	Constante dielétrica
H ₂ O	78,5
DMF	38,2
MeCN	36,6
EtOH	24,6

Nas Figuras 24-26 são apresentados os espectros de absorção no UV-Vis e de emissão de fluorescência dos precursores **32-34** em soluções de concentração 10^{-6} mol·L⁻¹. Os dados relevantes referentes a estas medidas são apresentados na Tabela II. Os coeficientes de absorção molar estão na faixa de $10^3 - 10^4$ L·mol⁻¹·cm⁻¹, valores que correspondem às transições eletrônicas permitidas por simetria do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$.

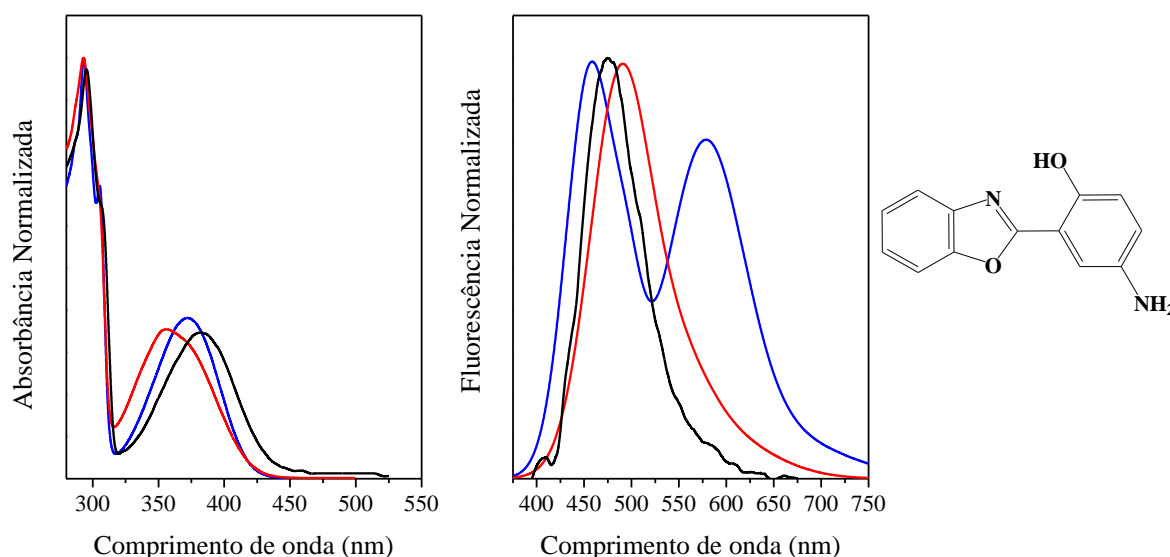


Figura 24. Espectros de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência do precursor **32** em DMF (—), etanol (—) e acetonitrila (—).

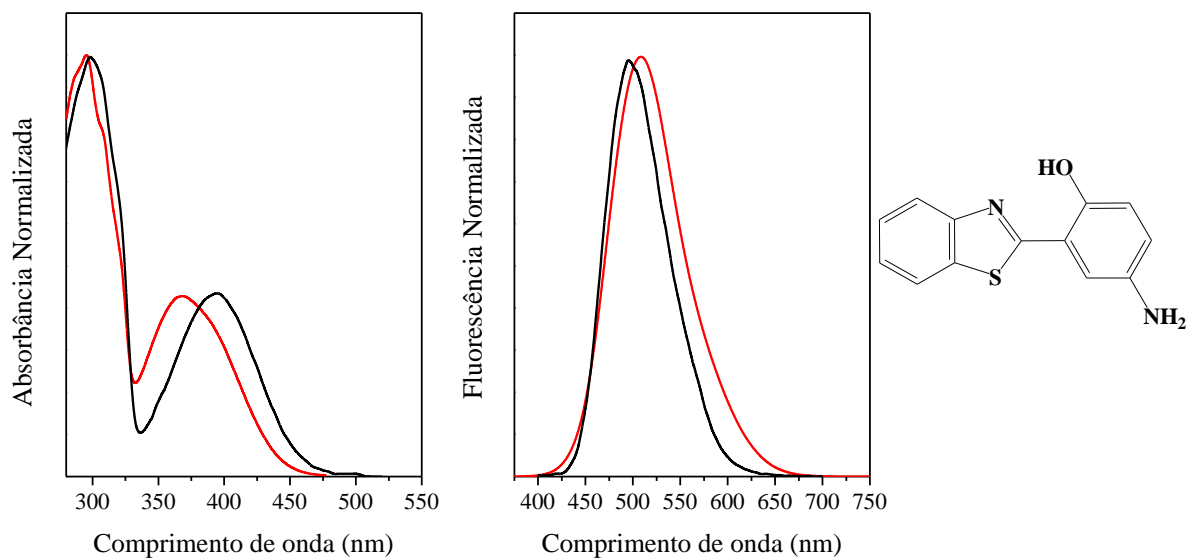


Figura 25. Espectro de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência do precursor **33** em DMF (—) e etanol (—).

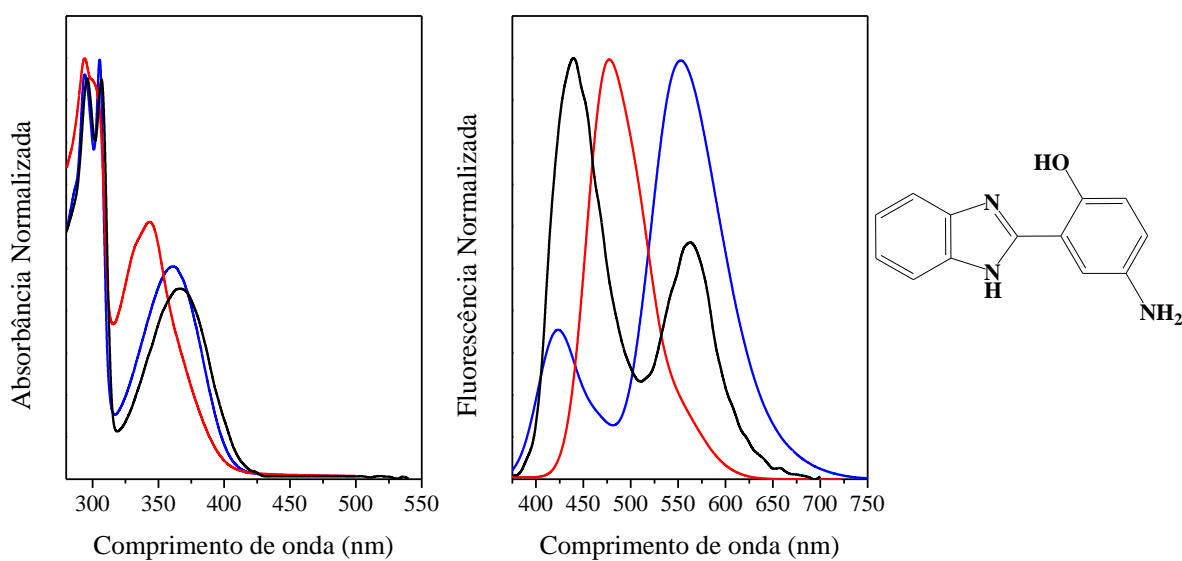
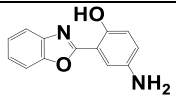
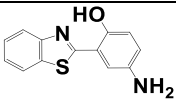
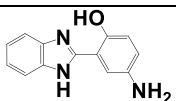


Figura 26. Espectro de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência do precursor **34** em DMF (—), etanol (—) e acetonitrila (—).

Tabela II. Dados de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência dos precursores **32-34** na concentração de 10^{-6} mol·L⁻¹. Comprimentos de onda de absorção (λ_{abs}) e de emissão (λ_{em}) e deslocamentos de Stokes ($\Delta\lambda_{\text{ST}}$) expressos em nanômetros. Coeficientes de absorção molar (ϵ) expressos em 10^4 L·mol⁻¹·cm⁻¹.

Molécula	Solvente	Absorção		Emissão			
		λ_{abs}	ϵ	Normal		ESIPT	
				λ_{em}	$\Delta\lambda_{\text{ST}}$	λ_{em}	$\Delta\lambda_{\text{ST}}$
 32	DMF	382	0,62	474	92		
	MeCN	372	0,86	458	86	580	208
	EtOH	356	1,83	493	137		
 33	DMF	395	0,79	497	102		
	EtOH	368	0,84	506	138		
 34	DMF	367	0,73	440	73	563	196
	MeCN	362	0,61	424	62	552	190
	EtOH	344	0,32	479	135		

A partir dos espectros apresentados, pode-se observar que os máximos de absorção estão localizados em 382, 395 e 367 nm para os precursores **32-34**, respectivamente, em DMF. Observou-se uma variação da localização do máximo de absorção de 28 nm dos precursores em um mesmo solvente. Este comportamento está relacionado com a variação do heteroátomo no núcleo benzazólico.⁵⁷ Os comprimentos de onda dos máximos de absorção foram utilizados como comprimento de onda de excitação. Nos espectros de emissão de fluorescência pode ser observado uma dupla emissão de fluorescência em determinados solventes, sendo a banda deslocada para o azul (menores comprimentos de onda) atribuída a emissão normal, relacionada a emissão dos confôrmeros enol, e a banda deslocada para o vermelho atribuída a emissão da forma ceto (banda ESIPT). Para este comportamento, está associado um equilíbrio conformacional em solventes mais polares, entre as espécies que podem apresentar o processo de ESIPT, enol-*cis* (E_I), e outras, enol-*cis* aberta (E_{II}), enol-*trans* (E_{III}) e enol-*trans* aberta (E_{IV}), que não sofrem o processo de ESIPT.

A dupla emissão de fluorescência é observada para o precursor **32** e **34**. Para o precursor **32** a dupla emissão de fluorescência é observada somente em acetonitrila, com a banda atribuída a emissão normal localizada em 458 nm e a banda (ESIPT) atribuída à emissão da forma ceto localizada em 580 nm. Para o precursor **34** a dupla emissão de fluorescência é observada em acetonitrila, com a banda localizada em 424 nm relacionada à emissão normal e a banda ESIPT localizada em 552 nm, e em DMF, com a banda atribuída a

emissão normal localizada em 440 nm e a banda ESIPT em 563 nm. Os deslocamentos de Stokes relacionados à ESIPT ficaram entre 190-208 nm. Para o precursor **33** a banda em regiões de maior comprimento de onda, atribuída ao processo de ESIPT, não foi observada em etanol e DMF. Para os compostos **32** e **34**, é descrito na literatura que as bandas de emissão mais deslocadas para o vermelho, observadas em etanol, com um deslocamento de Stokes em torno de 135 nm, estão relacionadas a uma contribuição da banda ESIPT.⁵⁷

O estudo fotofísico das cianinas **35-37** estão apresentados nas Figuras 27-35. Os dados relevantes referentes às medidas de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência para as cianinas **35-37** são apresentados na Tabela III. Mais uma vez, os coeficientes de absorção molar encontrados para as cianinas em diferentes solventes estão na faixa de $10^3 - 10^4$ L·mol⁻¹·cm⁻¹, que correspondem às transições eletrônicas permitidas por simetria do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$. Através das medidas de absorção é possível observar o aparecimento de uma nova banda, principalmente nas soluções de maior concentração. Isto é resultado de um pequeno espaçamento entre as moléculas do soluto exercido pelas moléculas do solvente, assim as moléculas do soluto se agregam devido às interações intermoleculares, como a interação π - π , entre os anéis aromáticos e entre as cadeias polimetínicas presentes nas estruturas das moléculas das cianinas. Os agregados formados podem apresentar diferentes arranjos moleculares (agregados do tipo H e do tipo J). Na Figura 27 são apresentados os espectros de absorção no UV-Vis para a cianina **35** em duas faixas de concentração (10^{-6} e 10^{-5} mol·L⁻¹) em diferentes solventes.

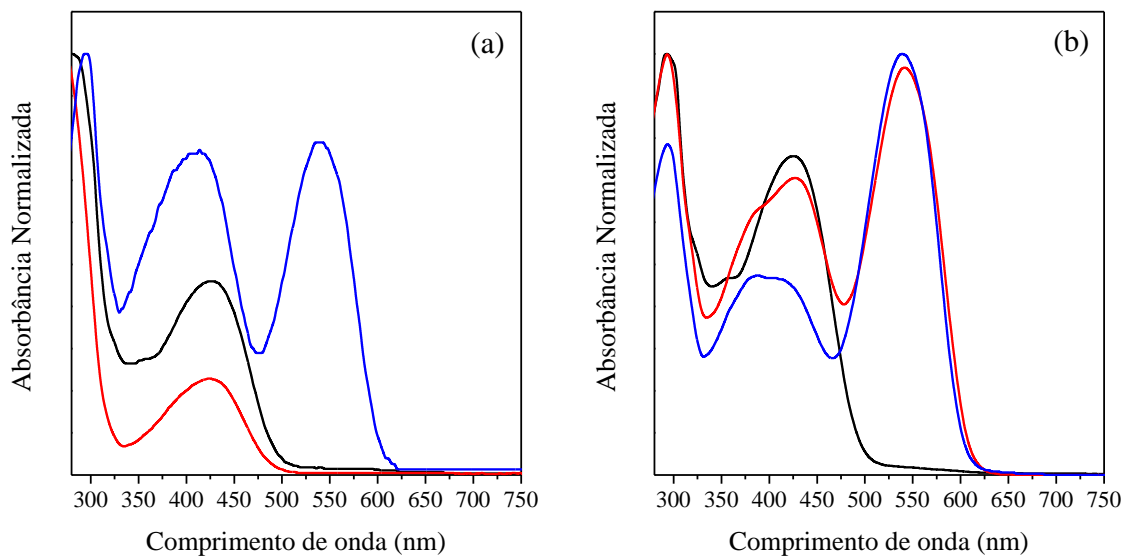


Figura 27. Espectros de absorção no UV-Vis da cianina **35** em DMF (—), etanol (—) e acetonitrila (—) nas concentrações de 10^{-6} mol·L⁻¹ (a) e 10^{-5} mol·L⁻¹ (b).

Em DMF, um solvente polar aprótico, o máximo de absorção está localizado em 426 nm, não ocorrendo o aparecimento de uma nova banda de absorção com o aumento da concentração. Contudo para a acetonitrila, um solvente igualmente polar, mesmo em solução diluída (10^{-6} mol·L⁻¹) se observa a presença de duas bandas de absorção com intensidades próximas. Com relação ao resultado, a banda deslocada para o azul, localizada em 414 nm pode ser atribuída à absorção das moléculas não-agregadas em solução. Mesmo em solução diluída, pode ser evidenciada a presença de agregados em solução (agregado do tipo J), devido a banda deslocada para o vermelho (540 nm). Em solução mais concentrada (Figura 27b), observa-se que a intensidade da banda atribuída às espécies livres em solução diminui, conforme esperado. Um comportamento semelhante é observado em etanol, embora prótico, menos polar, onde o aumento da concentração resulta no aparecimento de uma banda com um deslocamento batocrômico, localizada em torno de 542 nm, atribuída aos agregados do tipo J, em relação a banda de absorção dos compostos livres em solução deslocada para o azul em torno de 426 nm. Tanto em etanol como em acetonitrila é possível observar nas soluções de maior concentração o surgimento de uma nova banda com um deslocamento hipsocrômico, localizada em torno de 390 nm, que poderia ser atribuída a formação de agregados do tipo H. Um esquema relacionando as bandas de absorção às moléculas não-agregadas (monômeros) e aos agregados do tipo J é apresentado na Figura 28. Os máximos de absorção referentes às espécies não-agregadas apresentaram um deslocamento batocrômico na faixa de 42-70 nm em relação ao respectivo precursor **32**.

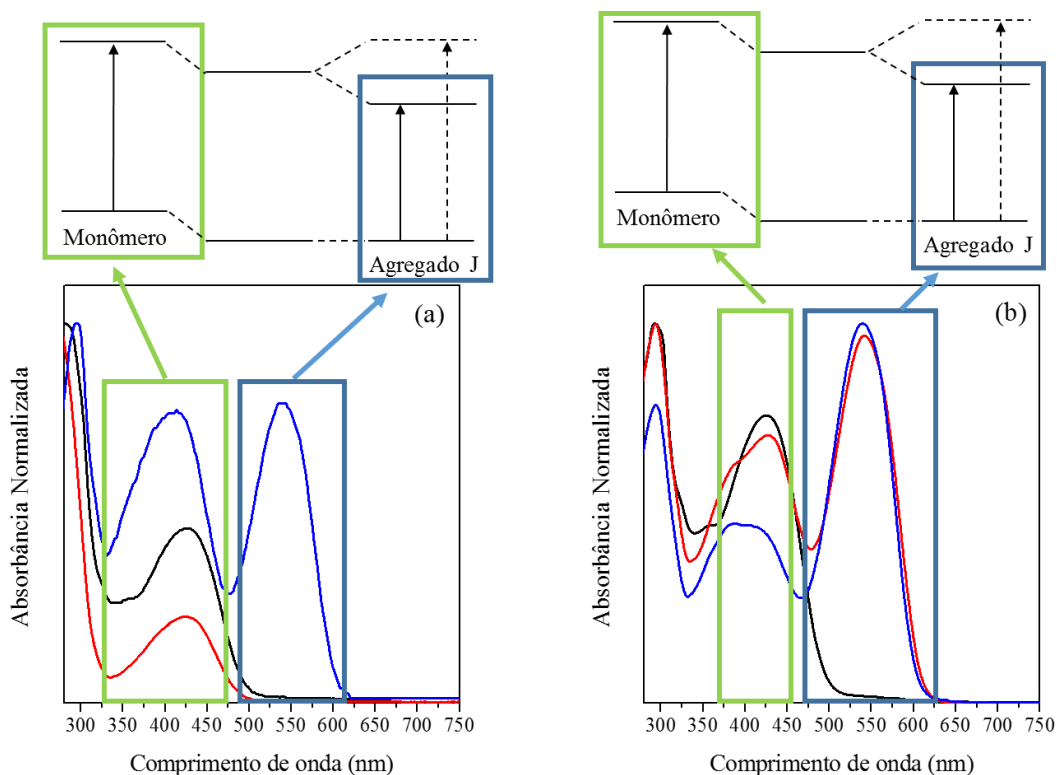


Figura 28. Esquema relacionando as bandas de absorção às moléculas não-agregadas (monômeros) e aos agregados do tipo J.

Na Figura 29 são apresentados os espectros de absorção no UV-Vis para a cianina **36** em duas faixas de concentração (10^{-6} e 10^{-5} mol·L $^{-1}$) em diferentes solventes. Os coeficientes de absorção molar também encontram-se na faixa de 10^4 L·mol $^{-1}$ ·cm $^{-1}$, referentes às transições eletrônicas permitidas por simetria do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$.

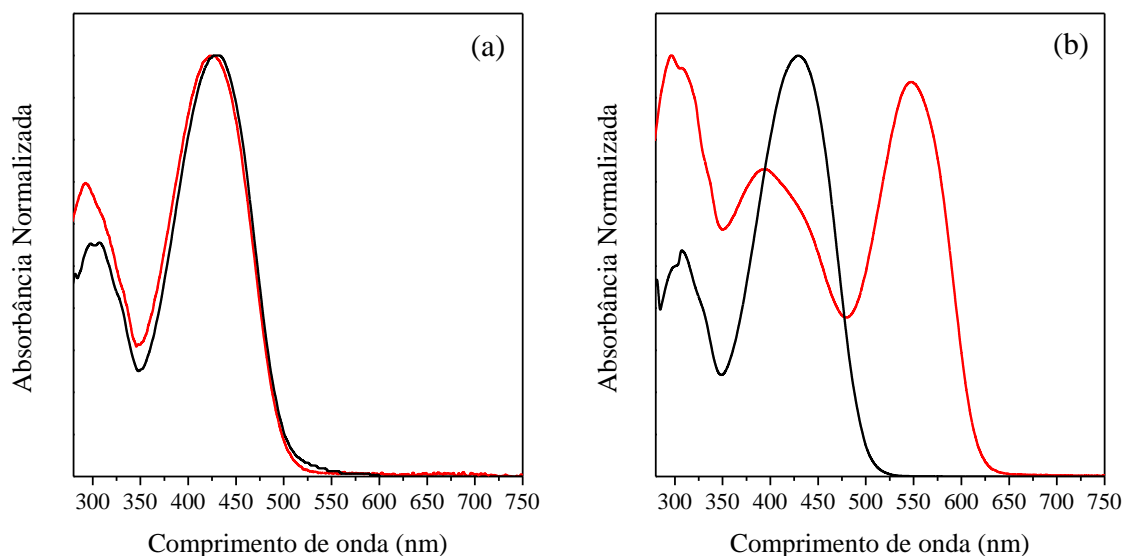


Figura 29. Espectros de absorção no UV-Vis da cianina **36** em DMF (—) e etanol (—) nas concentrações de 10^{-6} mol·L $^{-1}$ (a) e 10^{-5} mol·L $^{-1}$ (b).

Cabe salientar que entre os compostos estudados, a cianina **36** apresentou a menor solubilidade. Em solução diluída de DMF é possível observar a banda relacionada ao máximo de absorção, localizada em torno de 430 nm. Em DMF não ocorre o surgimento de uma nova banda de absorção com o aumento da concentração. Entretanto, este comportamento muda em etanol, onde é observada uma nova banda de absorção, localizada em torno de 547 nm em solução mais concentrada (agregados do tipo J), com um deslocamento batocrômico em relação a banda de absorção atribuída às espécies não-agregadas, localizada em torno de 424 nm, em solução diluída. Observa-se também o surgimento de uma banda de absorção relativamente intensa deslocada para o azul (deslocamento hipsocrômico), localizada em 395 nm, provavelmente relacionada à absorção de agregados do tipo H. Os máximos de absorção referentes às espécies não-agregadas apresentaram um deslocamento batocrômico de 35-56 nm com relação aos máximos de absorção observados para o precursor **33**.

Na Figura 30 são apresentados os espectros de absorção no UV-Vis para a cianina **37** em duas faixas de concentração (10^{-6} e 10^{-5} mol·L⁻¹) em diferentes solventes. Os coeficientes de absorção molar encontram-se na faixa de 10^4 L·mol⁻¹·cm⁻¹, referentes às transições eletrônicas permitidas por simetria do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$.

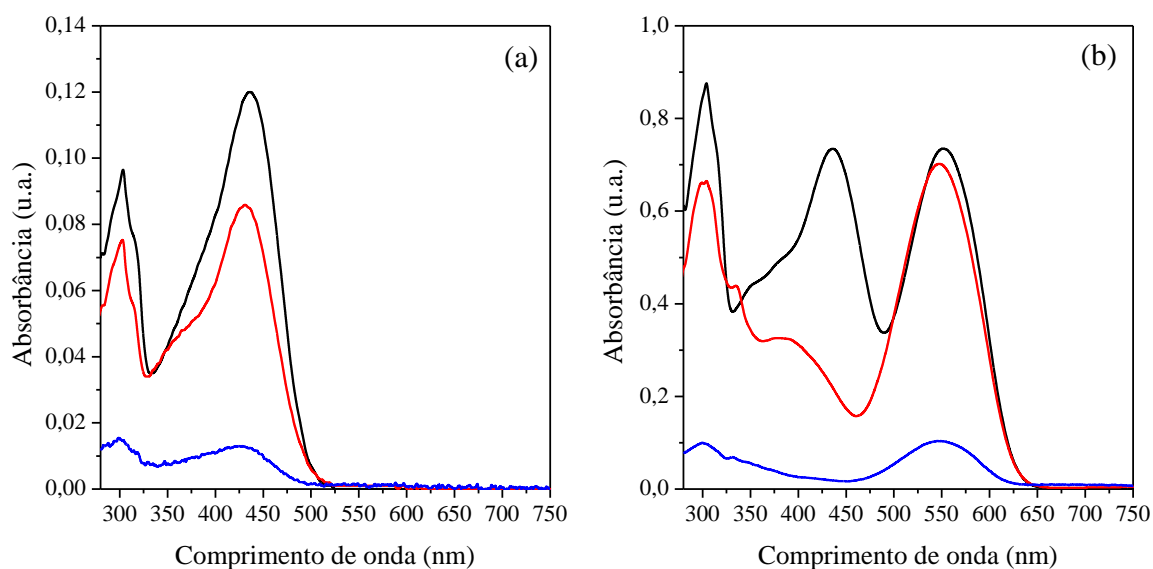


Figura 30. Espectros de absorção no UV-Vis da cianina **37** em DMF (—), etanol (—) e acetonitrila (—) nas concentrações de 10^{-6} mol·L⁻¹ (a) e 10^{-5} mol·L⁻¹ (b).

Neste estudo, salientamos que para as soluções estudadas em acetonitrila, os resultados são de caráter qualitativo devido à baixa solubilidade de **37** neste solvente e da impossibilidade de preparação de solução com concentração conhecida. Desse modo, não foi

possível determinar com exatidão o valor da concentração estudada. Assim, para uma solução mais diluída é observado o máximo de absorção em 427 nm. Em uma solução de maior concentração, ocorre o aparecimento de uma nova banda de absorção localizada em torno de 548 nm, não sendo observada a banda correspondente às espécies livres em solução, sendo somente possível visualizar a absorção de agregados do tipo J. Por outro lado, em DMF foi observado um comportamento diferente em relação às outras cianinas neste mesmo solvente, com o surgimento de uma nova banda de absorção com o aumento da concentração, devido à formação de agregados. Na solução de maior concentração, é observada a banda correspondente aos agregados tipo J, localizada em torno de 552 nm, com um deslocamento batocrômico em relação a banda atribuída às espécies não-agregadas, localizada em torno de 436 nm. Na solução em etanol de menor concentração, a banda localizada em torno de 432 nm é atribuída à absorção das espécies livres em solução, banda esta praticamente não observada na solução de maior concentração. Em concentração maior ocorre o aparecimento de duas novas bandas, uma localizada em torno de 548 nm e outra deslocada para o azul em torno de 382 nm, relacionadas aos agregados do tipo J e H respectivamente. Os máximos de absorção referentes às espécies não-agregadas apresentaram um deslocamento batocrômico de 65 à 88 nm com relação aos máximos de absorção observados para o precursor **34**.

A cianina **37** foi a única que apresentou solubilidade em água, em virtude da maior possibilidade de formação de ligações hidrogênio, provenientes dos grupos N-H presentes na estrutura do heterociclo benzimidazólico. Em solução aquosa (Figura 31) foi observado um comportamento completamente distinto em relação aos outros solventes estudados.

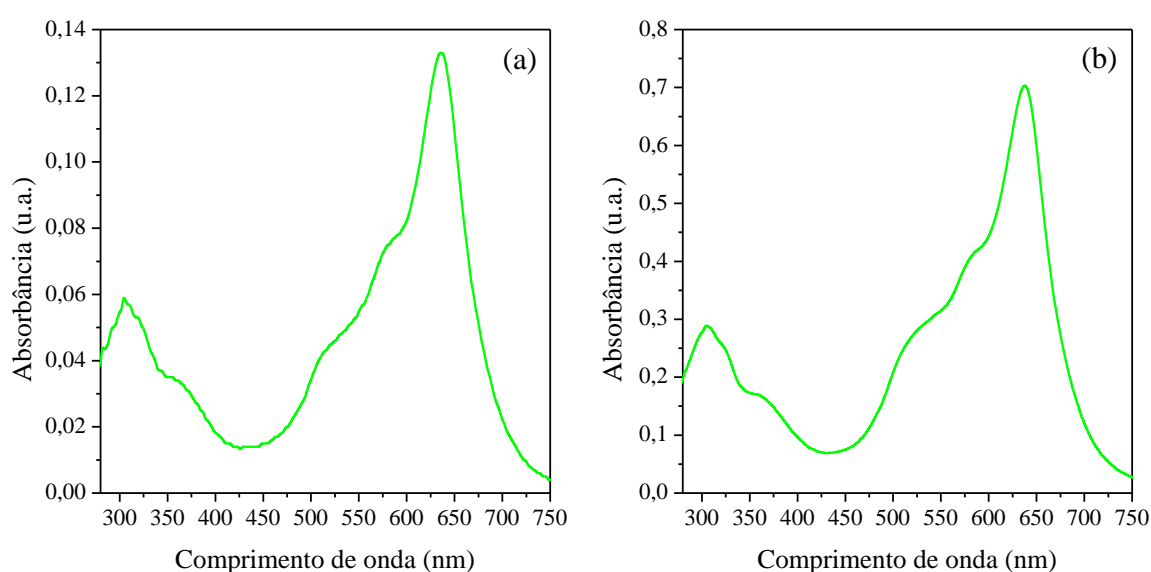


Figura 31. Espectro de absorção no UV-Vis da cianina **37** em H₂O (—) nas concentrações de $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (a) e $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (b).

Tanto em solução diluída como em concentrada o máximo de absorção localiza-se em torno de 638 nm. Não foi observada uma variação significativa do espectro de absorção com o aumento da concentração. Com isso, supõe-se que em água as moléculas estão mais bem solvatadas, não sendo observada a formação de agregados. Este perfil de absorção é típico de corantes polimetínicos no estado ideal polimetina (referenciado por alguns autores como o “limite da cianina”).^{39,40} O “limite da cianina” é caracterizado, através de espectroscopia de absorção no UV-Vis, pela presença de uma banda definida e intensa, relacionada à transição $S_0 \rightarrow S_1$, com um “ombro” deslocado para regiões de menores comprimentos de onda. Este “ombro” corresponde a uma transição vibrônica de um nível vibracional no estado eletrônico fundamental para outro nível vibracional no estado eletrônico excitado ($0 \rightarrow 1'$, $0 \rightarrow 2'$, etc.). No caso em estudo o “ombro” é observado em torno de 580 nm. Cabe ressaltar nesta discussão que a grande diferença no perfil de absorção apresentado em água em relação aos outros solventes pode também estar relacionada a interações específicas soluto-solvente devido a maior formação de ligações hidrogênio entre as moléculas de água e as moléculas de cianina.

A fim de investigar mais detalhadamente o comportamento fotofísico com o aumento da concentração, na Figura 32 é apresentado o espectro de absorção no UV-Vis de **37** em diferentes concentrações.

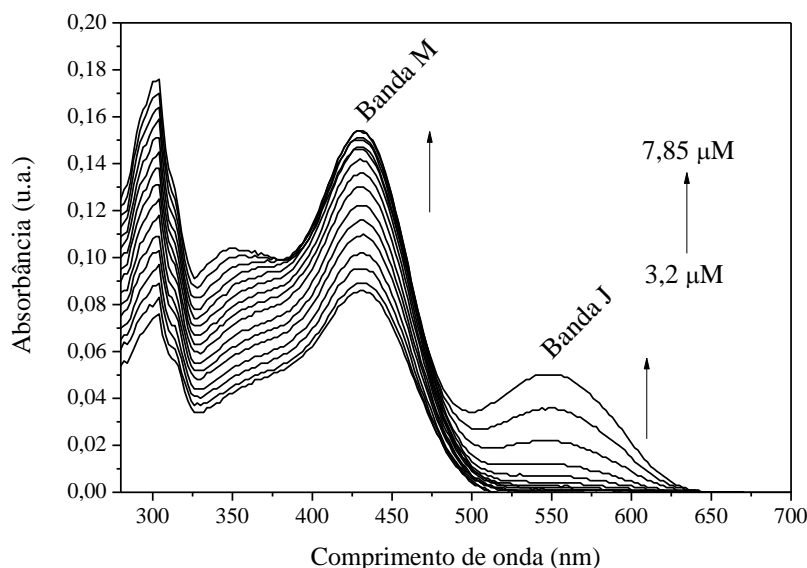


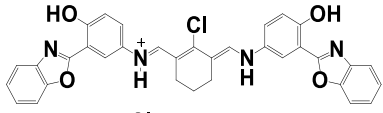
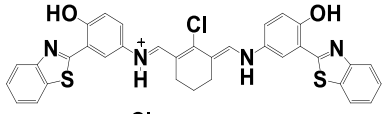
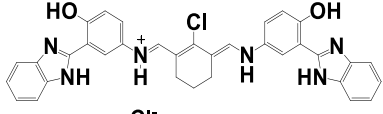
Figura 32. Espectro de absorção no UV-Vis para a cianina **37** em etanol nas concentrações de 3,2 – 7,85 μM com incrementos de 0,3 μM .

Neste experimento, foi realizada a adição de pequenos volumes de uma solução mais concentrada ($10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$) a uma solução mais diluída ($10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), sendo feito o monitoramento da intensidade de absorção. Com base no espectro, pode ser observado

inicialmente com o aumento da concentração, o aumento de intensidade de absorção da banda em 432 nm, relacionada às moléculas livres em solução (Banda M). Para concentrações maiores ocorre a formação de agregados do tipo J, relacionada ao aparecimento e posterior aumento de intensidade da banda em 548 nm (Banda J).

Os dados relevantes relacionados às medidas de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência das cianinas **35-37** nas concentrações de 10^{-6} mol·L⁻¹ e 10^{-5} mol·L⁻¹ estão apresentados na Tabela III. As cianinas de maneira geral apresentaram uma intensidade de fluorescência muito baixa nos solventes utilizados.

Tabela III. Dados de absorção no UV-Vis e emissão de fluorescência das cianinas **35-37** nas concentrações de 10^{-6} mol·L⁻¹ e 10^{-5} mol·L⁻¹. Comprimentos de onda de absorção (λ_{abs}) e de emissão (λ_{em}) e deslocamentos de Stokes ($\Delta\lambda_{\text{ST}}$) expressos em nanômetros. Coeficientes de absorção molar (ϵ) expressos em 10^4 L·mol⁻¹·cm⁻¹.

Molécula	Solvente	Absorção				Emissão	
		λ_{abs}^1	ϵ^1	λ_{abs}^2	ϵ^2	λ_{em}	$\Delta\lambda_{\text{ST}}$
 35	DMF						
	10 ⁻⁶ M	426	3,28			505	79
	10 ⁻⁵ M	426	2,94			500	74
	MeCN						
	10 ⁻⁶ M	414	0,76	540 ^a	0,77	591	51
	10 ⁻⁵ M	414	0,56	540 ^a	1,19	596	56
	EtOH						
	10 ⁻⁶ M	426	2,82			489	63
	10 ⁻⁵ M	426	1,65	542 ^a	2,27	601	59
	 36	DMF					
10 ⁻⁶ M		430	3,35			465	35
10 ⁻⁵ M		430	3,45			524	94
EtOH							
10 ⁻⁶ M		424	4,93			509	85
10 ⁻⁵ M		395	2,37	547 ^a	3,05	613	66
 37	H ₂ O						
	10 ⁻⁶ M	636	3,77			690	54
	10 ⁻⁵ M	638	3,99			688	50
	DMF						
	10 ⁻⁶ M	436	3,40			529	93
	10 ⁻⁵ M	436	2,08	552 ^a	2,08	615	63
	MeCN						
	10 ⁻⁶ M	427				505	78
	10 ⁻⁵ M	548				579	31
	EtOH						
10 ⁻⁶ M	432	2,68			521	89	
10 ⁻⁵ M	382	1,02	548 ^a	2,19	618	70	

^aBanda usada para calcular o deslocamento de Stokes ($\Delta\lambda_{\text{ST}}$).

Os espectros de emissão de fluorescência para as cianinas **35-37** são apresentados nas Figuras 33-35. Os espectros de emissão de fluorescência para a cianina **35** nas concentrações de $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ são apresentados na Figura 33. Em solução em DMF é possível observar as bandas correspondentes à emissão das espécies livres em solução, localizadas em torno de 500 nm para as duas concentrações. Para soluções em acetonitrila é possível observar nas duas concentrações as bandas referentes à emissão das espécies associadas (agregados do tipo J) deslocadas para regiões de maiores comprimentos de onda, localizadas em torno de 590 nm. Para soluções em etanol, pode ser observado na solução de maior concentração, a banda de emissão referente aos agregados, localizada em torno de 600 nm, e em solução de menor concentração a emissão relacionada às espécies não-agregadas, em torno de 490 nm.

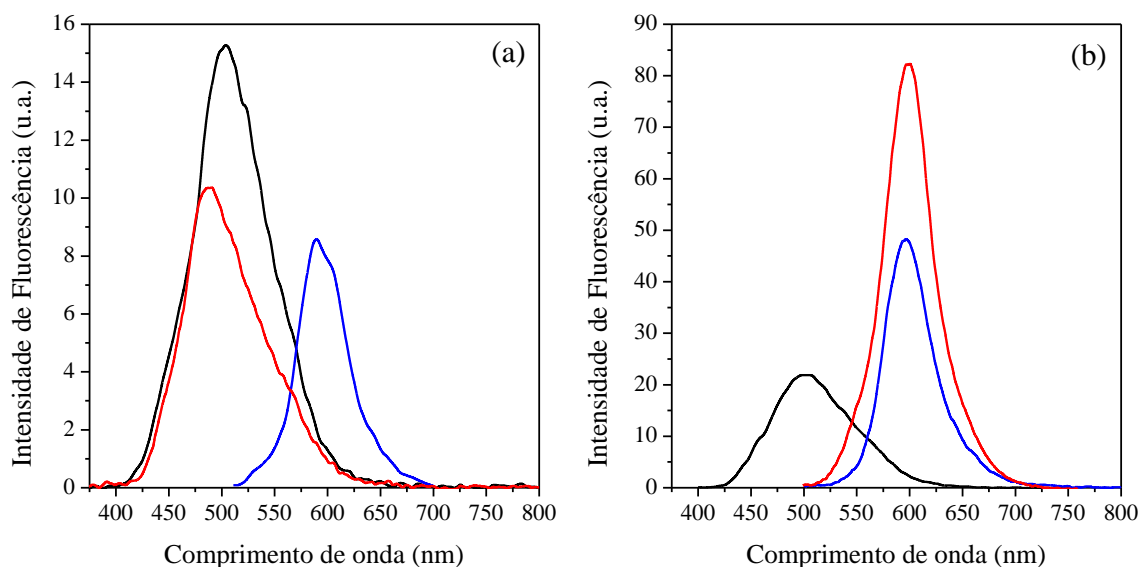


Figura 33. Espectros de emissão de fluorescência da cianina **35** em DMF (—; $\lambda_{\text{ex}} = 425 \text{ nm}$ (a e b)), etanol (—; $\lambda_{\text{ex}} = 420 \text{ nm}$ (a) e $\lambda_{\text{ex}} = 520 \text{ nm}$ (b)) e acetonitrila (—; $\lambda_{\text{ex}} = 538 \text{ nm}$ (a e b)) nas concentrações de $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (a) e $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (b).

Na Figura 34 são apresentados os espectros de emissão de fluorescência nas concentrações de $10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ para a cianina **36**. Em DMF ocorreu o aparecimento de uma nova banda de emissão com o aumento da concentração, com menor intensidade de fluorescência e um deslocamento batocrômico de 59 nm em relação a banda de emissão em solução de menor concentração, provavelmente relacionado a presença de estruturas associadas no estado excitado. Em etanol são observadas as bandas atribuídas à emissão das espécies livres em solução (509 nm) e dos agregados do tipo J (613 nm) com uma intensidade significativamente maior, o que é uma característica deste tipo de agregados.

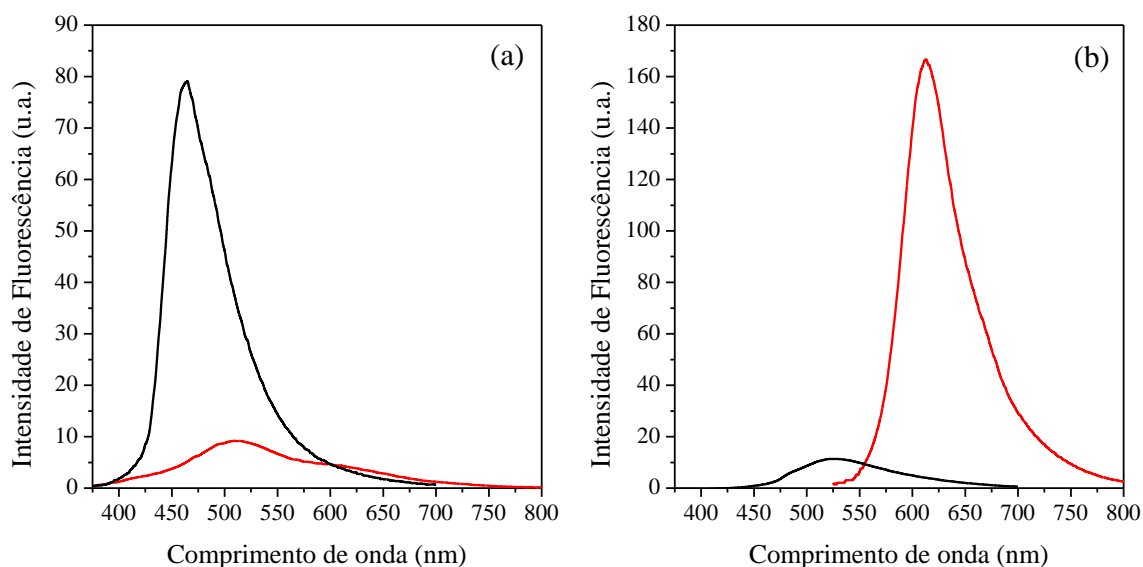


Figura 34. Espectros de emissão de fluorescência da cianina **36** em DMF (—; $\lambda_{\text{ex}} = 410$ nm (a e b)) e etanol (—; $\lambda_{\text{ex}} = 400$ nm (a) e $\lambda_{\text{ex}} = 535$ nm (b)) nas concentrações de 10^{-6} mol·L $^{-1}$ (a) e 10^{-5} mol·L $^{-1}$ (b).

Os espectros de emissão de fluorescência para a cianina **37** nas concentrações de 10^{-6} mol·L $^{-1}$ e 10^{-5} mol·L $^{-1}$ são apresentados na Figura 35. Para soluções em água não é observada uma variação significativa no espectro de emissão com a variação da concentração, com o máximo de emissão localizado em torno de 690 nm, porém a intensidade de fluorescência em uma concentração maior é atenuada. Em DMF é observado um comportamento diferente deste produto em relação aos outros, ocorrendo a formação de agregados na solução de maior concentração, com a intensidade da banda (615 nm) relacionada à emissão dos agregados sendo menor em relação àquela da emissão das espécies livres em solução (em torno de 527 nm). Em acetonitrila, a emissão referente às espécies não-agregadas, em torno de 505 nm, aparece deslocada para o azul em relação a emissão correspondente aos agregados do tipo J (579 nm). Em etanol é observada a banda na solução de maior concentração referente à emissão dos agregados do tipo J em torno de 618 nm e a emissão das espécies não-agregadas relacionada a banda em torno de 521 nm.

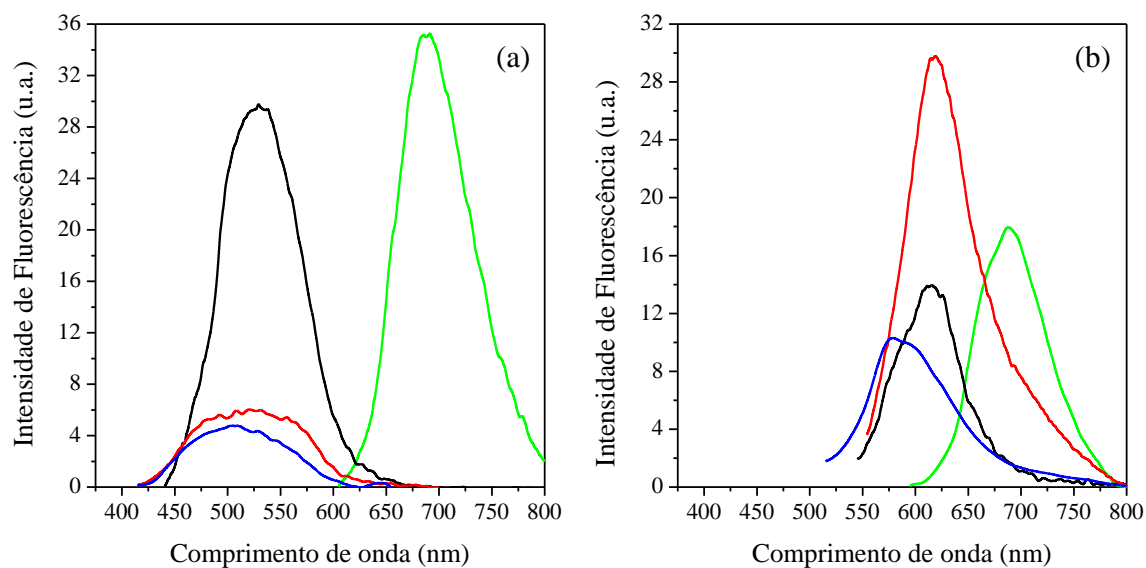


Figura 35. Espectros de emissão de fluorescência da cianina **37** em H₂O (—; $\lambda_{\text{ex}} = 600$ nm (a e b)), DMF (—; $\lambda_{\text{ex}} = 435$ nm (a) e $\lambda_{\text{ex}} = 530$ nm (b)), etanol (—; $\lambda_{\text{ex}} = 410$ nm (a) e $\lambda_{\text{ex}} = 540$ nm (b)) e acetonitrila (—; $\lambda_{\text{ex}} = 427$ nm (a) e $\lambda_{\text{ex}} = 510$ nm (b)) nas concentrações de 10^{-6} mol·L⁻¹ (a) e 10^{-5} mol·L⁻¹ (b).

A partir dos resultados pode ser observado a variação dos coeficientes de absorção molar com a concentração, como consequência da formação dos agregados em solução, que está relacionada às interações intermoleculares. Para a cianina **37** foi observada a maior variação dos máximos de absorção ($\Delta\lambda = 204$ nm), com a variação do solvente, devido ao comportamento fotofísico apresentado em água. Os deslocamentos de Stokes para as cianinas **35-37** ficaram na faixa de 31-94 nm, não sendo observada, com base nestes deslocamentos de Stokes, a emissão usual via processo de ESIPT nas condições de análise utilizadas. Porém os valores de deslocamento de Stokes são maiores que os valores apresentados por grande parte das cianinas descritas na literatura. Estes maiores valores estão relacionados a uma mudança da estrutura eletrônica no estado excitado, onde uma estrutura com maior planaridade pode ocorrer. O aumento de intensidade de fluorescência observado para os agregados pode estar relacionado à forma de empilhamento das moléculas, onde os agregados do tipo J normalmente apresentam maior intensidade de fluorescência e os agregados do tipo H apresentam menor intensidade em relação às espécies não-agregadas.

6. CONCLUSÃO

Na presente dissertação foi realizada a síntese de três novas cianinas contendo heterociclos do tipo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazólicos com bons rendimentos. As cianinas foram caracterizadas pelas técnicas espectroscópicas de absorção no infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , indicando a estrutura esperada.

As características fotofísicas das novas cianinas diferiram bastante dos benzazóis de partida: (I) os espectros de absorção no UV-Vis das cianinas sofreram alterações com a concentração. Dependendo do solvente, algumas cianinas apresentaram novas bandas de absorção, indicando a presença de agregados moleculares. Todas as cianinas tiveram deslocamento batocrômico (35-88 nm) do comprimento de onda do máximo de absorção quando comparadas com os compostos precursores. Isto indica o aumento da conjugação do produto final pela adição do grupo cromóforo 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazol; (II) as cianinas mostraram-se pouco fluorescentes. Devido à baixa solubilidade, foram utilizados solventes de maior polaridade que costumam desfavorecer o processo de ESIPT. As cianinas não apresentaram, com base nos deslocamentos de Stokes, a emissão usual do fototautômero ceto (ESIPT), o que sugere que a planaridade dos heterociclos 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzazóis tenha sido alterada, de forma a dificultar a transferência protônica intramolecular necessária para que a emissão ESIPT ocorra. Entretanto, mesmo não sendo observada a emissão usual via ESIPT, as novas cianinas apresentaram um deslocamento de Stokes (31-94 nm) maior do que a maioria das cianinas descritas na literatura.

As propriedades ópticas observadas para as novas cianinas são muito diferentes dos heterociclos precursores, mostrando um deslocamento batocrômico dos máximos de absorção. Além disso foi possível obter uma cianina solúvel em água com emissão na região do infravermelho próximo (690 nm). Sondas com emissão nessa região são de grande valia, principalmente em sistemas biológicos, pois determinações nessa região estão sujeitas a menor interferência de outros compostos ou dos próprios tecidos que na região do UV-Vis.^{1,64}

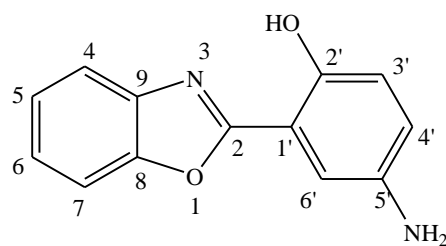
7. REFERÊNCIAS

1. Kong, F.; Liu, R.; Chu, R.; Wang, X.; Xu, K.; Tang, B. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9176.
2. Pisoni, D. S.; Abreu, M. P.; Petzhold, C. L.; Rodembusch, F. S.; Campo, L. F. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2013**, 252, 77.
3. Kiyose, K.; Aizawa, S.; Sasaki, E.; Kojima, H.; Hanaoka, K.; Terai, T.; Urano, Y.; Nagano, T. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9191.
4. Jung, H. J.; Singh, N.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2960.
5. Li, G.; Zhu, D.; Liu, Q.; Xue, L.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 924.
6. Coelho, F. L.; Rodembusch, F. S.; Campo, L. F. *Dyes Pigm.* **2014**, 110, 134.
7. Magistris, C.; Martiniani, S.; Barbero, N.; Park, J.; Benzi, C.; Anderson, A.; Law, C.; Barolo, C.; O'Regan B. *Renew. Energy* **2013**, 60, 672.
8. Peng, X.; Song, F.; Lu, E.; Wang, Y.; Zhou, W.; Fan, J.; Gao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4170.
9. Pisoni, D. S.; Todeschini, L.; Borges, A. C. A.; Petzhold, C. L.; Rodembusch, F. S.; Campo, L. F. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5511.
10. Han, J.; Engler, A.; Qi, J.; Tung, C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 502.
11. Ishchenko, A. A. *Russ. Chem. Rev.* **1991**, 60, 865.
12. Kostyuchenko, A. S.; Averkov, A. M.; Fisyuk, A. S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1833.
13. Gogoi, S.; Gogoi, S.; Boruah, R. *Synthesis* **2013**, 45, 219.
14. Chanda, D.; Saikia, D.; Kumar, J. K.; Thakur, J. P.; Agarwal, J.; Chanotiya, C. S.; Shanker, K.; Negi, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 3966.
15. Vilsmeier, A.; Haack, A. *Chem. Ber.* **1927**, 60, 119.
16. Reichardt, C. *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 609.
17. Rajput, A. P.; Girase, P. D. *IJPCBS* **2012**, 3, 25.
18. Marson, C. M. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3659.
19. Arnold, Z.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1958**, 23, 452.
20. Katritzky, A. R.; Shcherbakova, I. V.; Tack, R. D.; Steel, P. J. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 2040.
21. Herbivo, C.; Comel, A.; Kirsch, G.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2079.
22. Thomas, A. D.; Josemin; Asokan, C. V. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5069.
23. Dähne, S. *Science* **1978**, 199, 1163.
24. Bricks, J. L.; Kachkovskii, A. D.; Slomisnkii, Y. L.; Gerasov, A. O.; Popov, S. V. *Dyes Pigm.* **2015**, 121, 238.

-
25. Wang, X.; Sun, J.; Zhang, W.; Ma, X.; Lv, J.; Tang, B. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2551.
26. Shirinian, V. Z.; Shimkin, A. A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2008**, 14, 75.
27. Fernando, N. T. *Novel near-infrared cyanine dyes for fluorescence imaging in biological systems*. Chemistry Dissertations, Georgia State University, Atlanta, **2011**.
28. Williams, C. H. G. *Trans. R. Soc. Edinb.* **1856**, 21, 377.
29. Panigrahi, M.; Dash, S.; Patel, S.; Mishra, B. K. *Tetrahedron* **2012**, 68, 781.
30. H.A. Shindy. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2012**, 9, 352.
31. Mishra, A.; Behera, R. K.; Behera, P. K.; Mishra, B. K.; Behera, G. B. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1973.
32. Yuan, L.; Lin, W.; Zheng, K.; He, L.; Huang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 622.
33. Losytskyy, M. Y.; Volkova, K. D.; Kovalska, V. B.; Makovenko, I. E.; Slominskii, Y. L.; Tolmachev, O. I.; Yarmoluk, S. M. *J. Fluoresc.* **2005**, 15, 849.
34. Funabiki, K.; Mase, H.; Hibino, A.; Tanaka, N.; Mizuhata, N.; Sakuragi, Y.; Nakashima, A.; Yoshida, T.; Kubota, Y.; Matsui, M. *Energy Environ. Sci.* **2011**, 4, 2186.
35. Fadda, A. A.; Rasha, E. E.; *Dyes Pigm.* **2013**, 99, 512.
36. Ornelas, C.; Lodescar, R.; Durandin, A.; Canary, J. W.; Pennell, R.; Liebes, L. F.; Weck, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3619.
37. Mohammad, I.; Stanford, C.; Morton, M. D.; Zhu, Q.; Smith, M. B. *Dyes Pigm.* **2013**, 99, 275.
38. Pascal, S.; Haefele, A.; Monnereau, C.; Charaf-Eddin, A.; Jacquemin, D.; Guennic, B. L.; Andraud, C.; Maury, O. *J. Phys. Chem. A* **2014**, 118, 4038.
39. Bouit, P.; Aronica, C.; Toupet, L.; Guennic, B. L.; Andraud, C.; Maury, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4328.
40. Tolbert, L. M.; Zhao, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3253.
41. Lepkowicz, R. S.; Przhonska, O. V.; Hales, J. M.; Fu, J.; Hagan, D. J.; Van Stryland, E. W.; Bondar, M. V.; Slominsky, Y. L.; Kachkovski, A. D. *Chem. Phys.* **2004**, 305, 259.
42. Shi, Q.; Sun, R.; Ge, J.; Xu, Q.; Li, N.; Lu, J. *Dyes Pigm.* **2012**, 93, 1506.
43. Campo, L. F. *Síntese, caracterização e aplicações de 2-[5'-(N-vinileno)-2'-hidroxifenil]benzazolas: compostos fluorescentes via transferência protônica fotoinduzida*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **1999**.
44. Rodembusch, F. S. *Síntese, caracterização e estudo fotofísico de heterociclos fluorescentes por ESIPT e suas aplicações na preparação de novos materiais*. Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2005**.

-
45. Sanz, M.; Douhal, A. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, 401, 435.
46. Dick, P. F. *Síntese e estudo fotofísico de marcadores moleculares fluorescentes para bicamadas lipídicas*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2012**.
47. Campo, L. F.; Corrêa, D. S.; Araújo, M. A.; Stefani, V. *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, 21, 832.
48. Rodembusch, F. S.; Leusin, F. P.; Bordignon, L. B.; Gallas, M. R.; Stefani, V. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2005**, 173, 81.
49. Wardle, B. *Principles and Applications of Photochemistry*. John Wiley & Sons: Manchester, **2009**.
50. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *Introdução à Espectroscopia*. Cengage Learning: São Paulo, **2010**.
51. Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. Springer, 3ª Edição: Baltimore, **2006**.
52. Suppan, P. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1990**, 50, 293.
53. Formosinho, S. J.; Arnaut, L. G. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1993**, 75, 21.
54. Daengngern, R.; Kungwan, N. *J. Lumin.* **2015**, 167, 132.
55. Roohi, R.; Mohtamedifar, N.; Hejazi, F. *Chem. Phys.* **2014**, 444, 66.
56. Affeldt, R. F.; Borges, A. C. A.; Russowsky, D.; Rodembusch, F. S. *New. J. Chem.* **2014**, 38, 4607.
57. Rodembusch, F. S.; Leusin, F. P.; Campo, L. F.; Stefani, V. *J. Lumin.* **2007**, 126, 728.
58. Abou-Zied, O. K. *RSC Adv.* **2013**, 3, 8747.
59. Abou-Zied, O. K.; Zahid, N. I.; Khyasudeen, M. F.; Giera, D. S.; Thimm, J. C.; Hashim, R.; *Scientific Reports* **2015**, 5, 8699.
60. Shapiro, B. I. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75, 433.
61. Prokhorov, V. V.; Pozin, S. I.; Lypenko, D. A.; Perelygina, O. M.; Mal'tsev, E. I.; Vannikov, A. V. *Chem. Phys. Lett.* **2012**, 535, 94.
62. Menéndez, G. O.; Pichel, M. E.; Spagnuolo, C. C.; Jares-Erijman, E. A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2013**, 12, 236.
63. Yang, Z.; Lee, J. H.; Jeon, H. M.; Han, J. H.; Park, N.; He, Y.; Lee, H.; Hong, K. S.; Kang, C.; Kim, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11657.
64. Lin, Y.; Weissleder, R.; Tung, C. *Bioconjugate Chem.* **2002**, 13, 605.

8. ANEXOS



2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol (**32**)

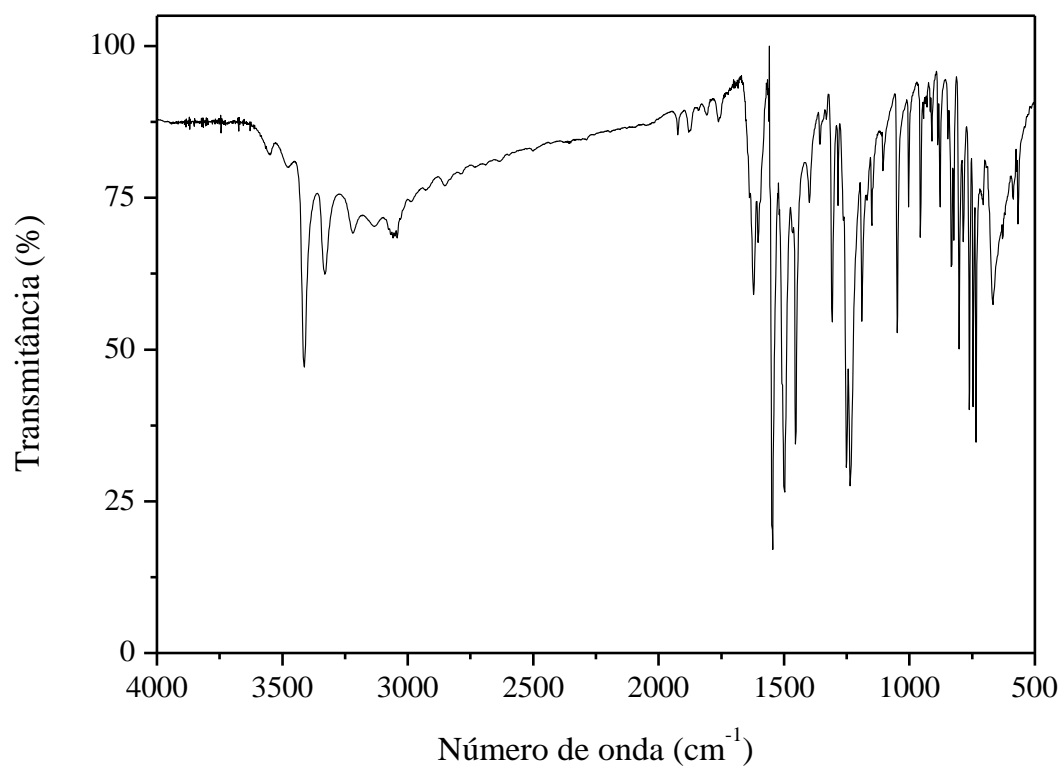


Figura A1. Espectro de IV do precursor **32** (KBr).

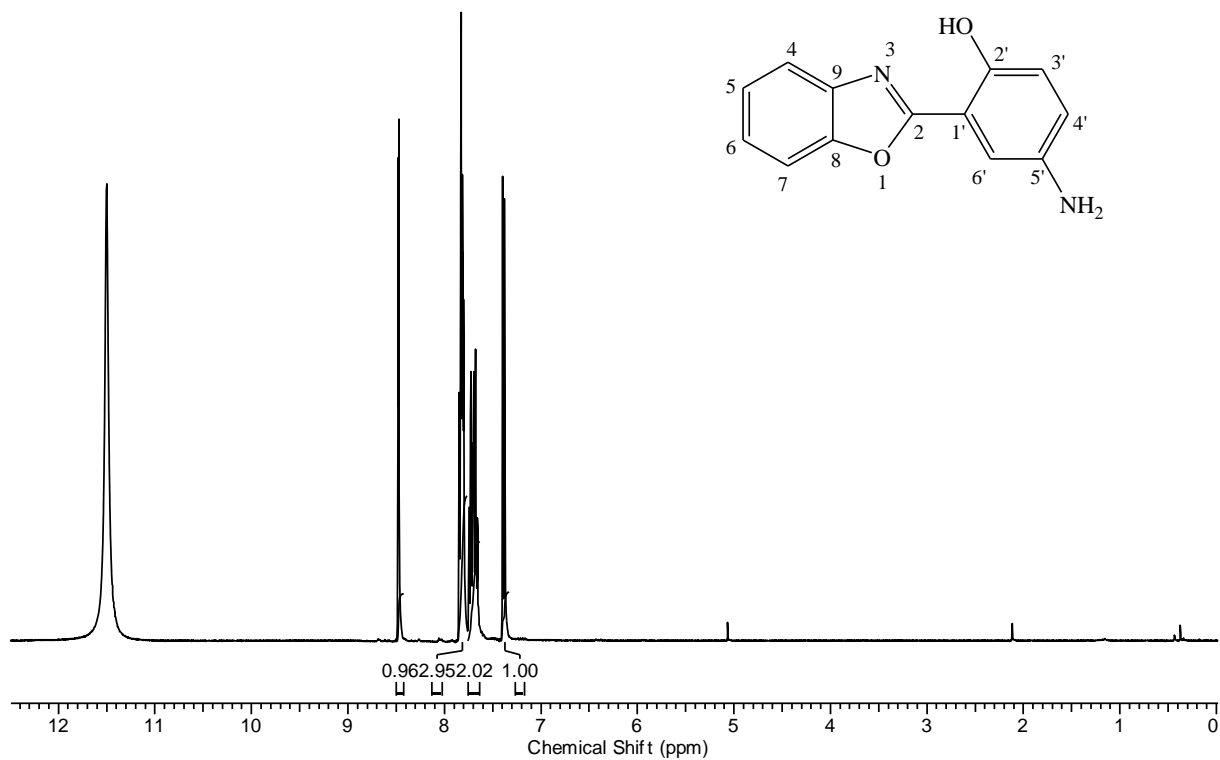


Figura A2. Espectro de RMN de ¹H do precursor **32** (ATF-d, 400 MHz).

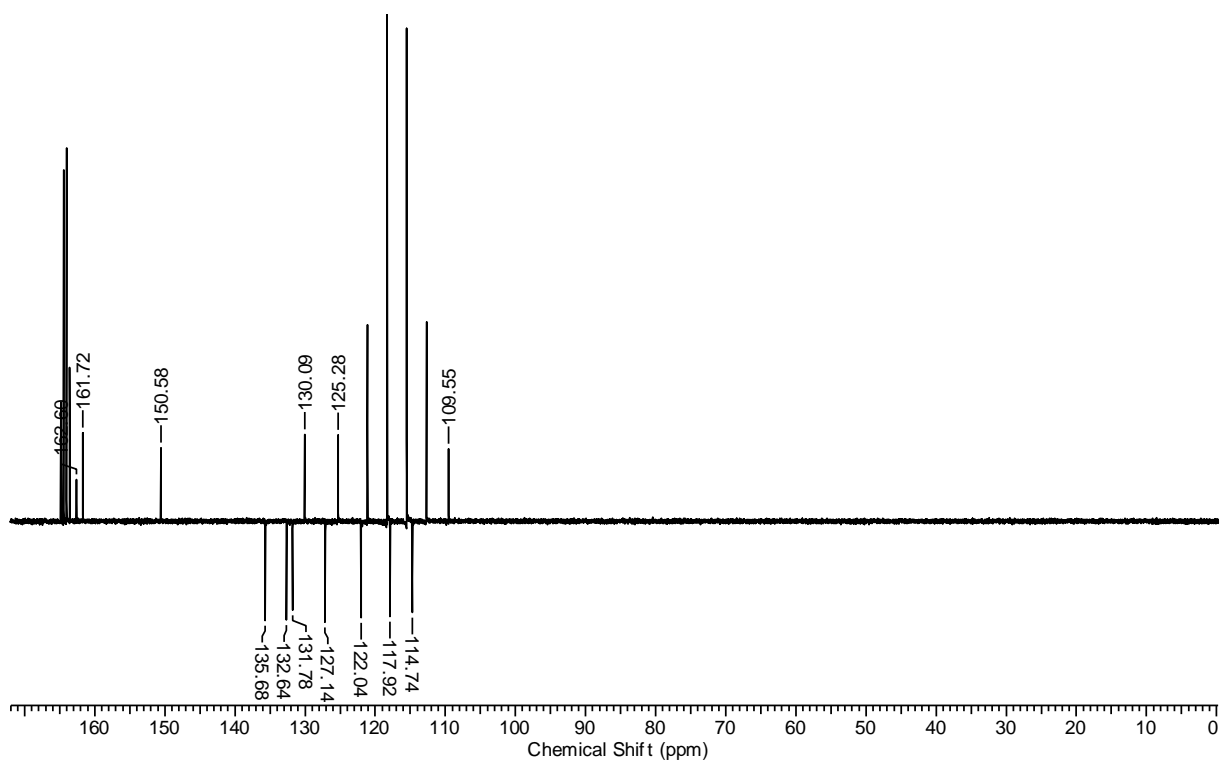
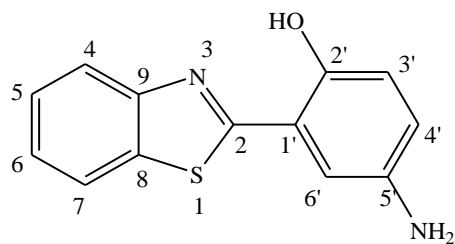


Figura A3. Espectro de RMN de ¹³C do precursor **32** (ATF-d, 100 MHz, APT).



2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzotiazol (**33**)

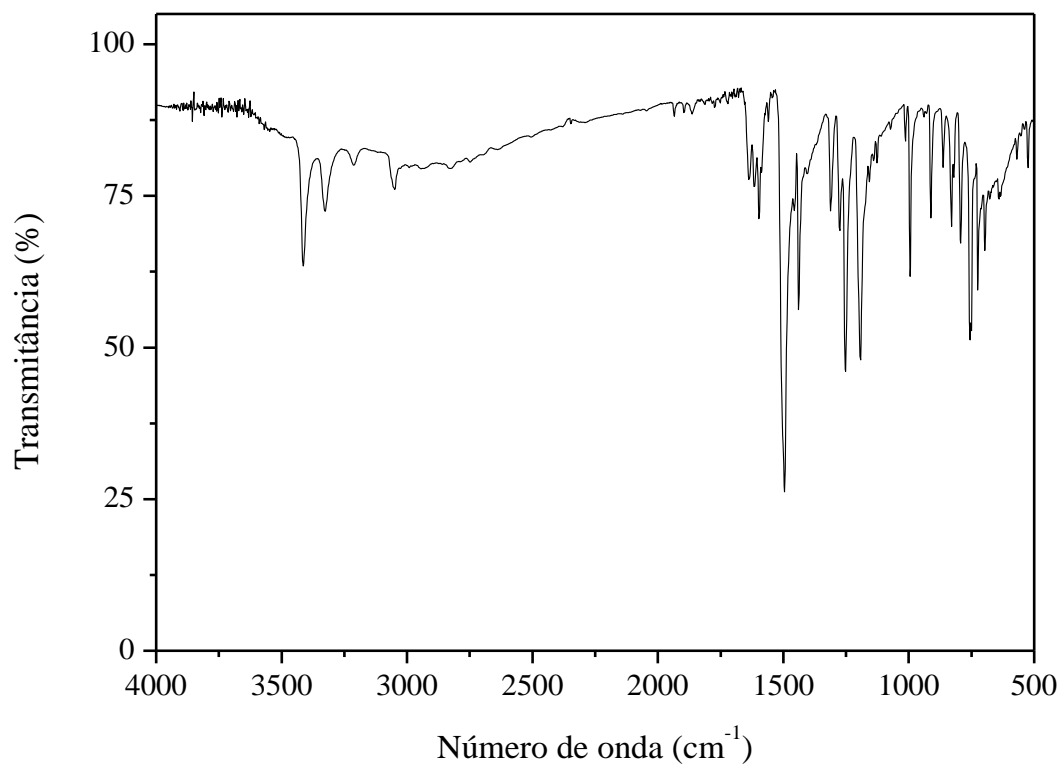
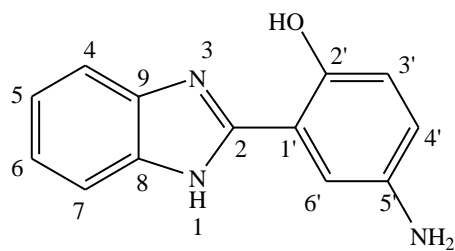


Figura A4. Espectro de IV do precursor **33** (KBr).



2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzimidazol (**34**)

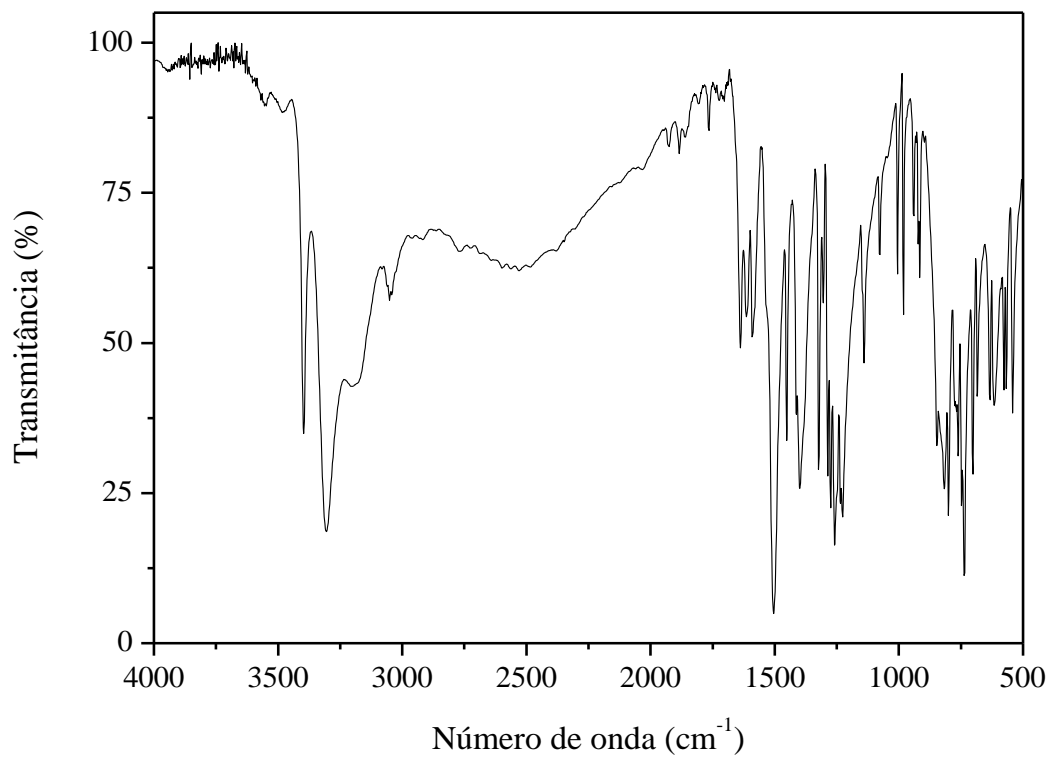
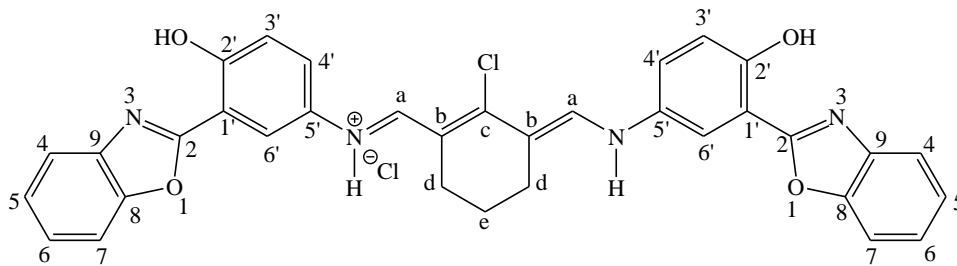


Figura A5. Espectro de IV do precursor **34** (KBr).



Estrutura da cianina **35**

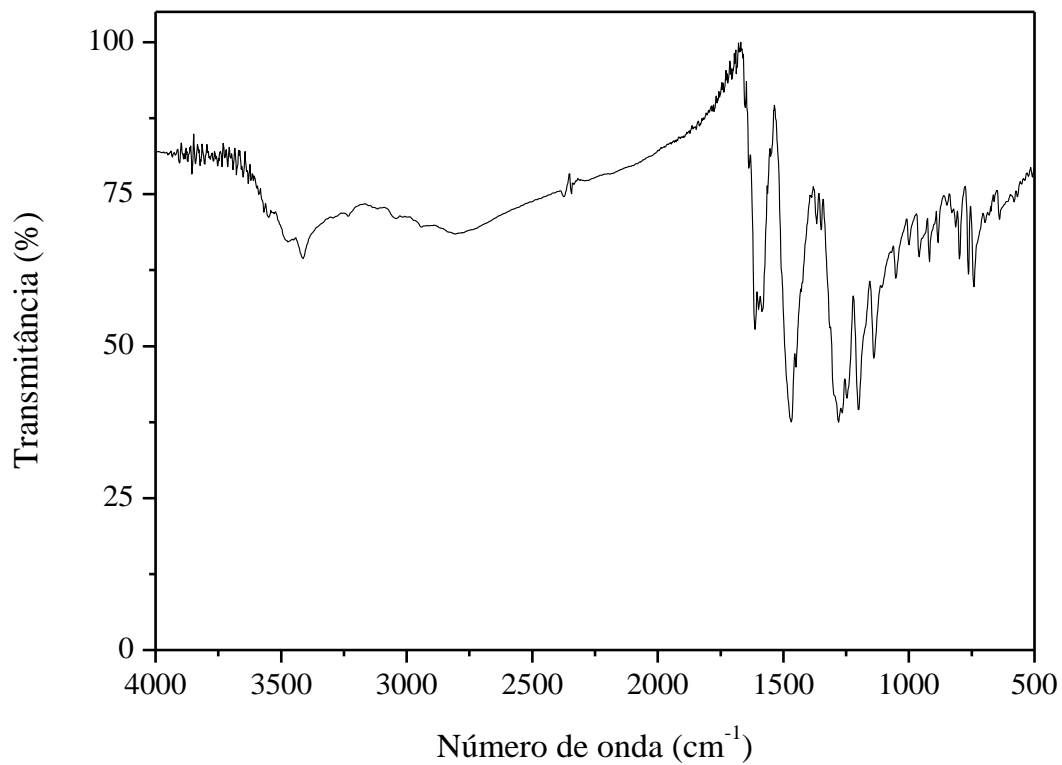


Figura A6. Espectro de IV da cianina **35** (KBr).

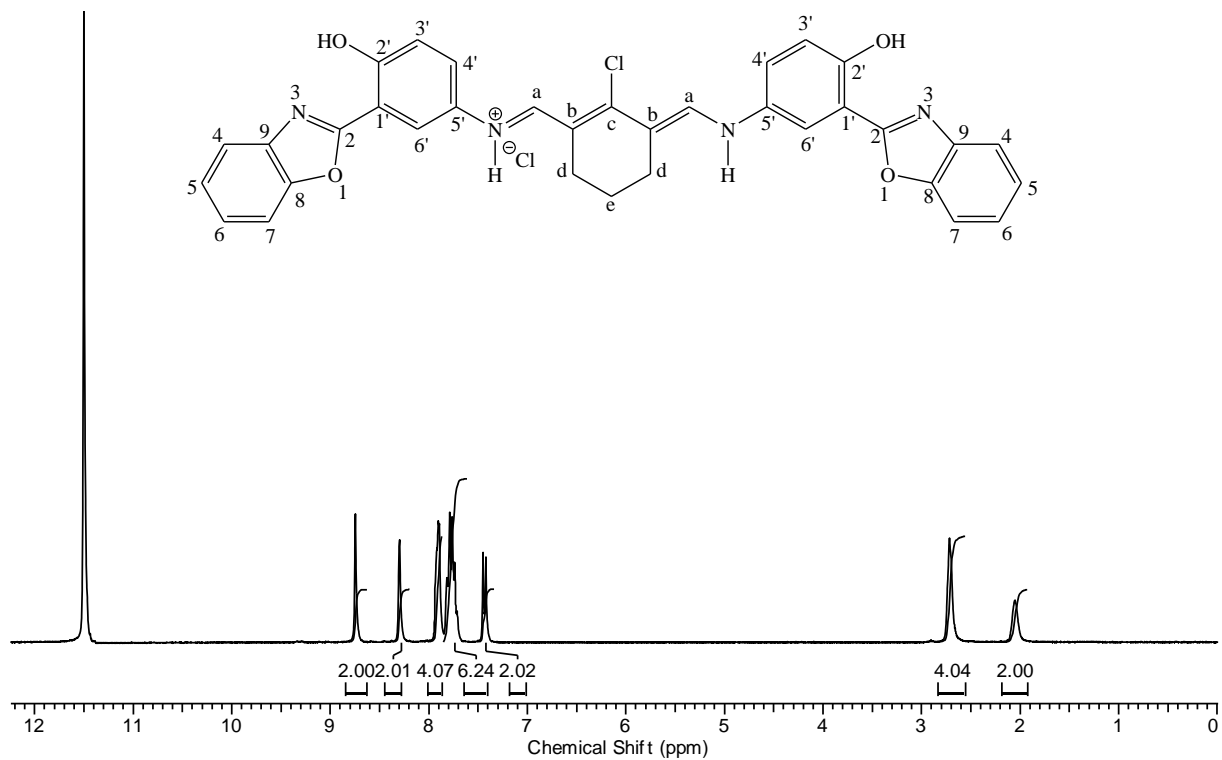


Figura A7. Espectro de RMN de ¹H da cianina **35** (ATF-d, 300 MHz).

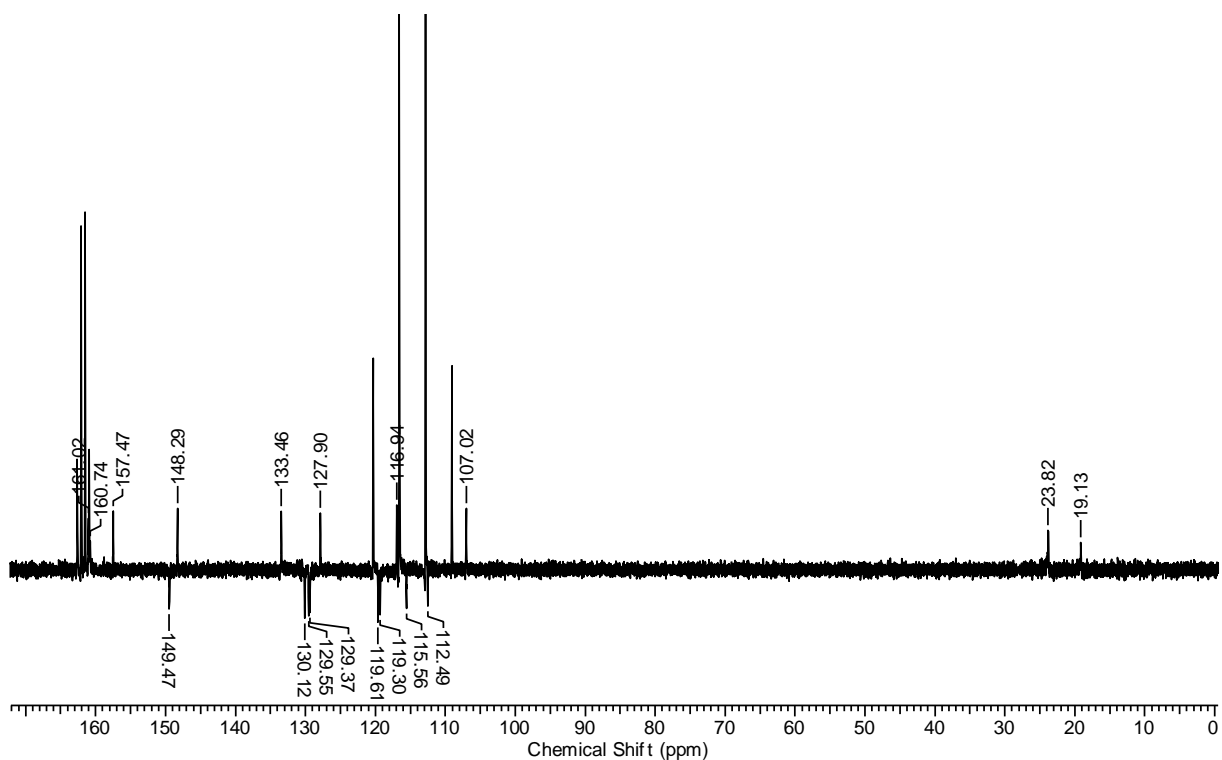
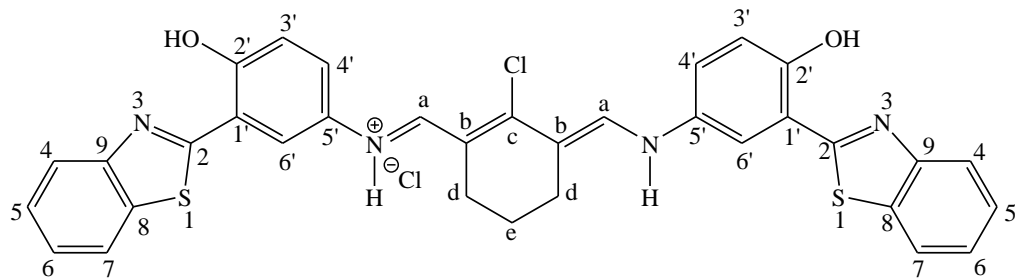


Figura A8. Espectro de RMN de ¹³C da cianina **35** (ATF-d, 75,4 MHz, APT).



Estrutura da cianina **36**

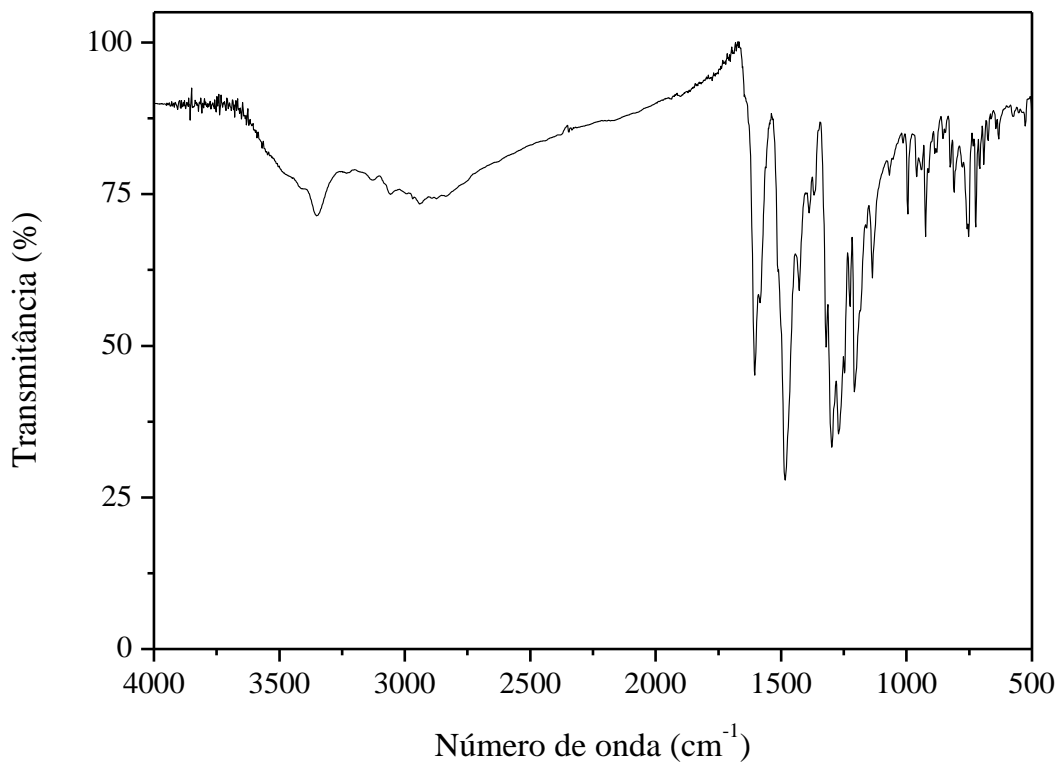


Figura A9. Espectro de IV da cianina **36** (KBr).

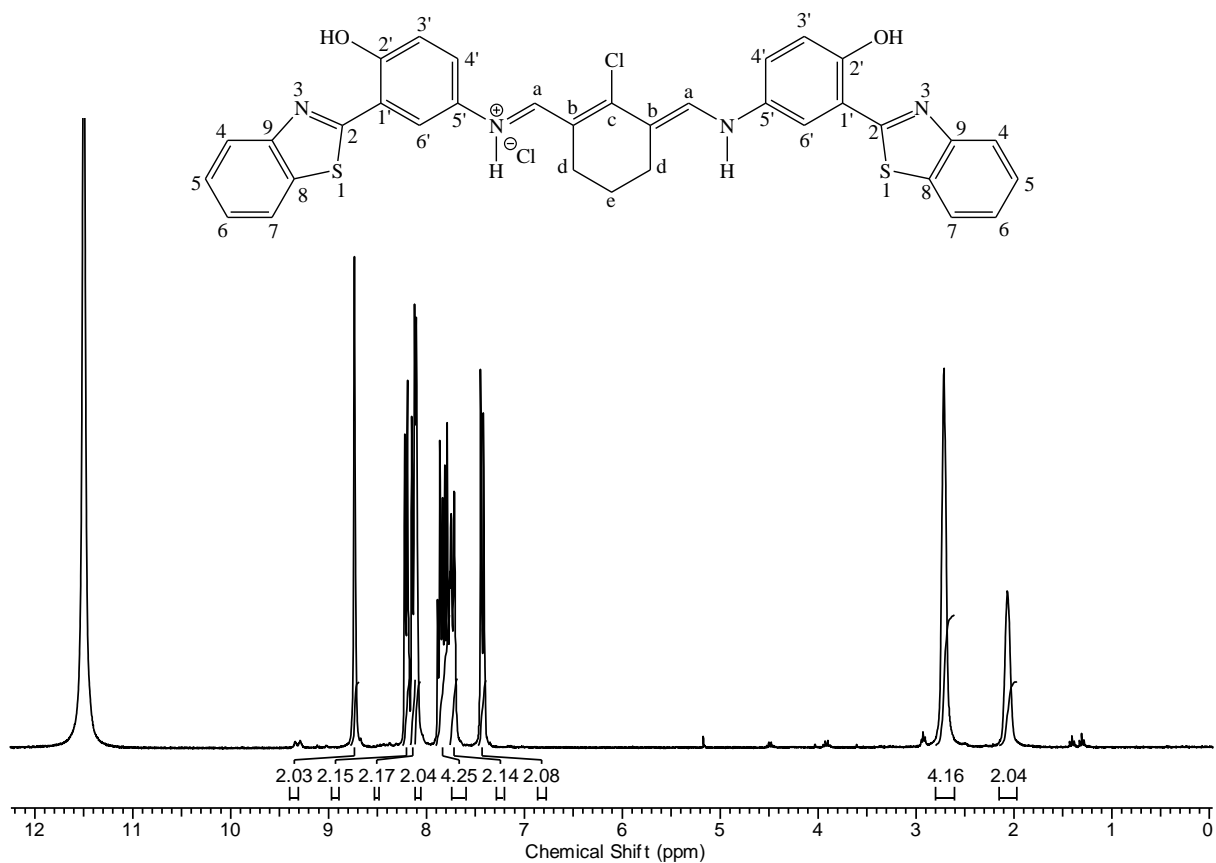


Figura A10. Espectro de RMN de ^1H da cianina **36** (ATF-d, 300 MHz).

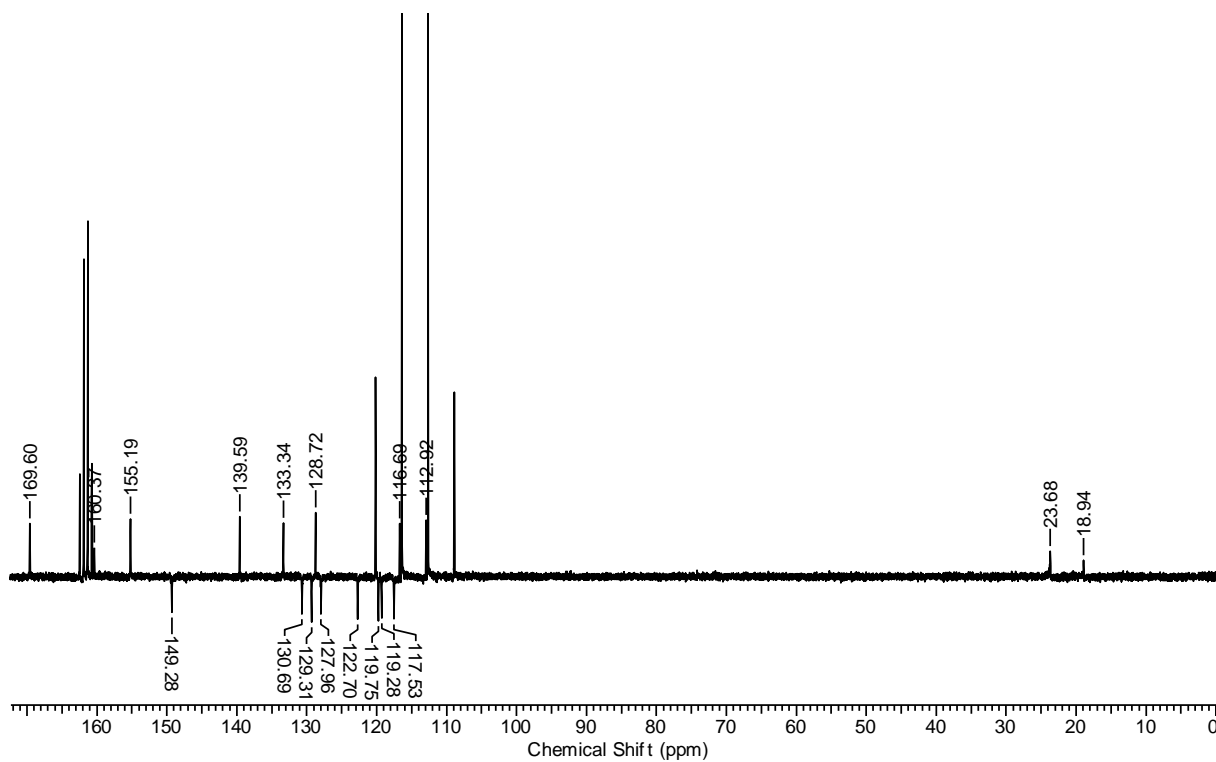
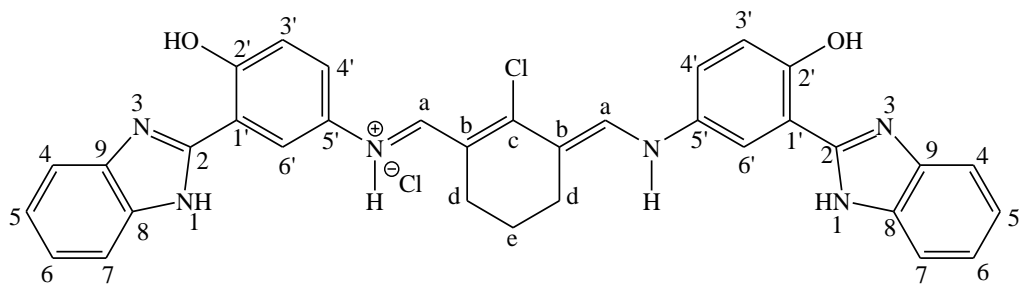


Figura A11. Espectro de RMN de ^{13}C da cianina **36** (ATF-d, 75,4 MHz, APT).



Estrutura da cianina **37**

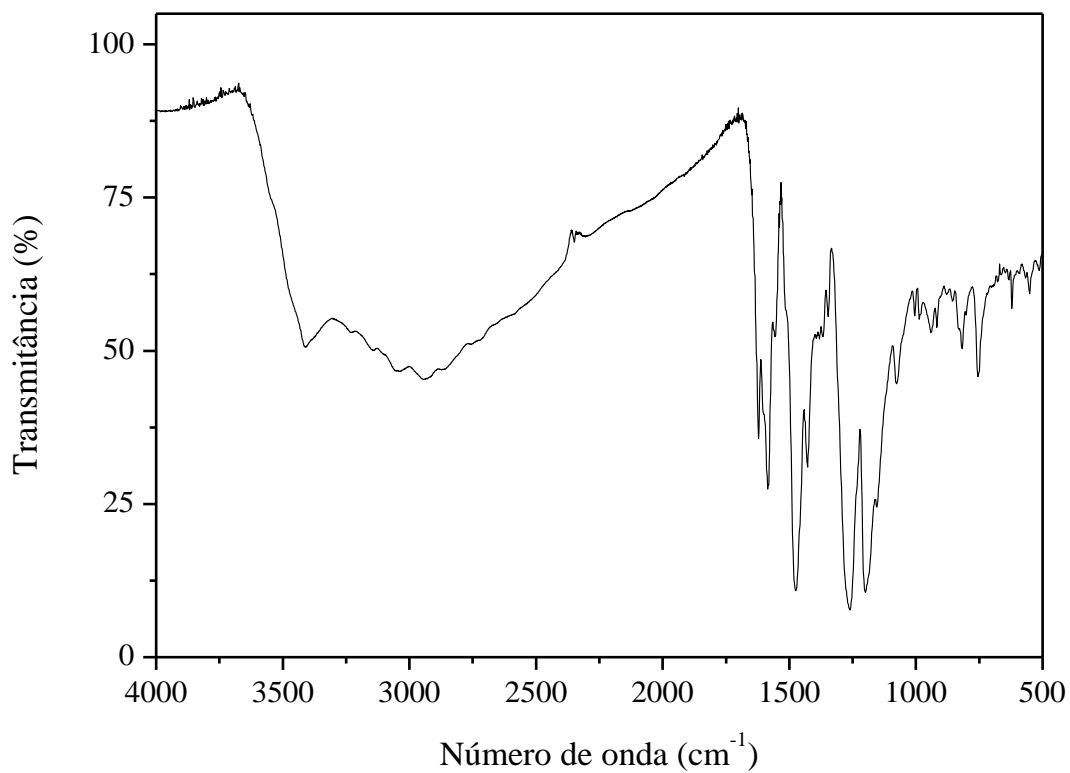


Figura A12. Espectro de IV da cianina **37** (KBr).

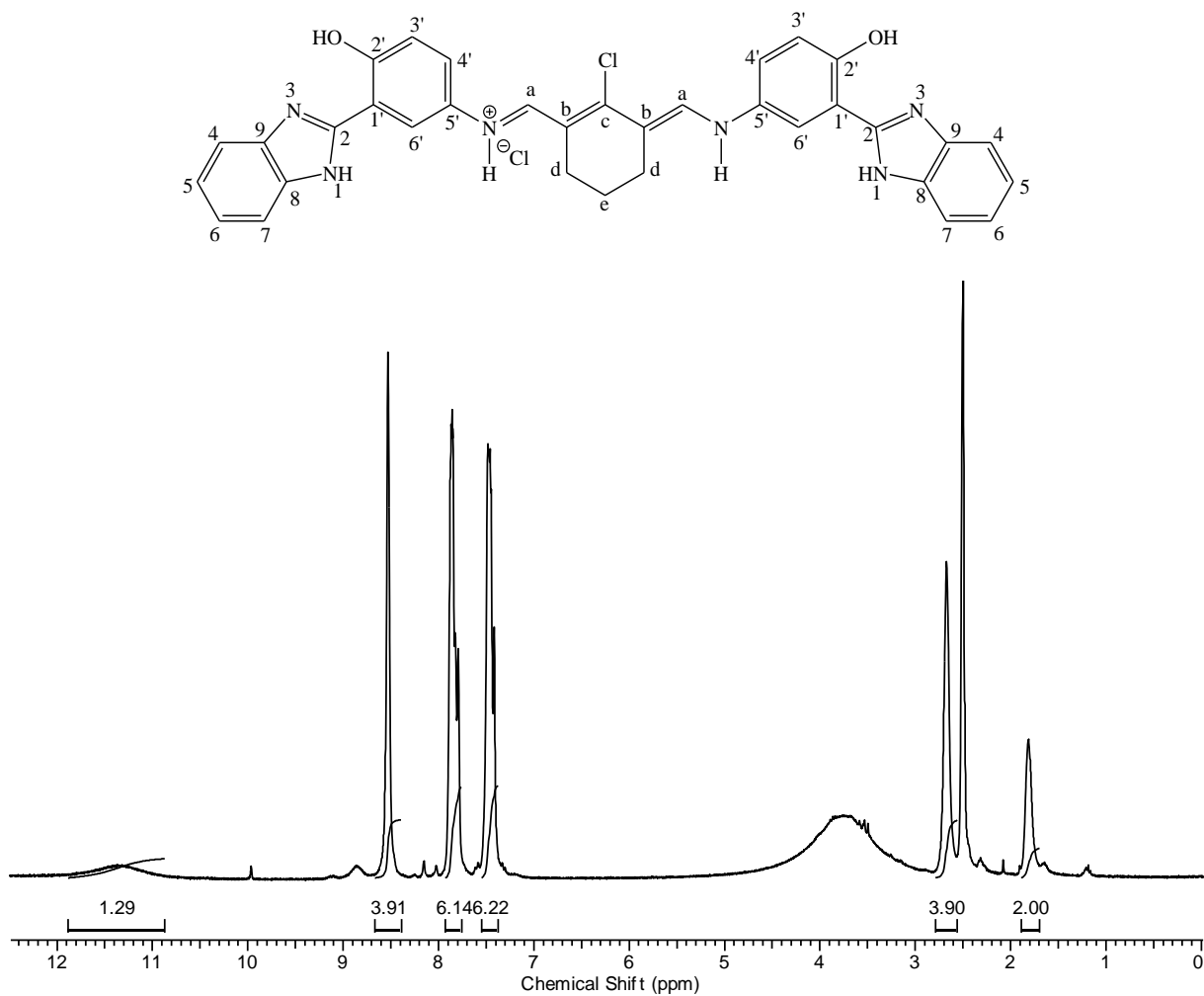


Figura A13. Espectro de RMN de ^1H da cianina **37** (DMSO- d_6 , 300 MHz).

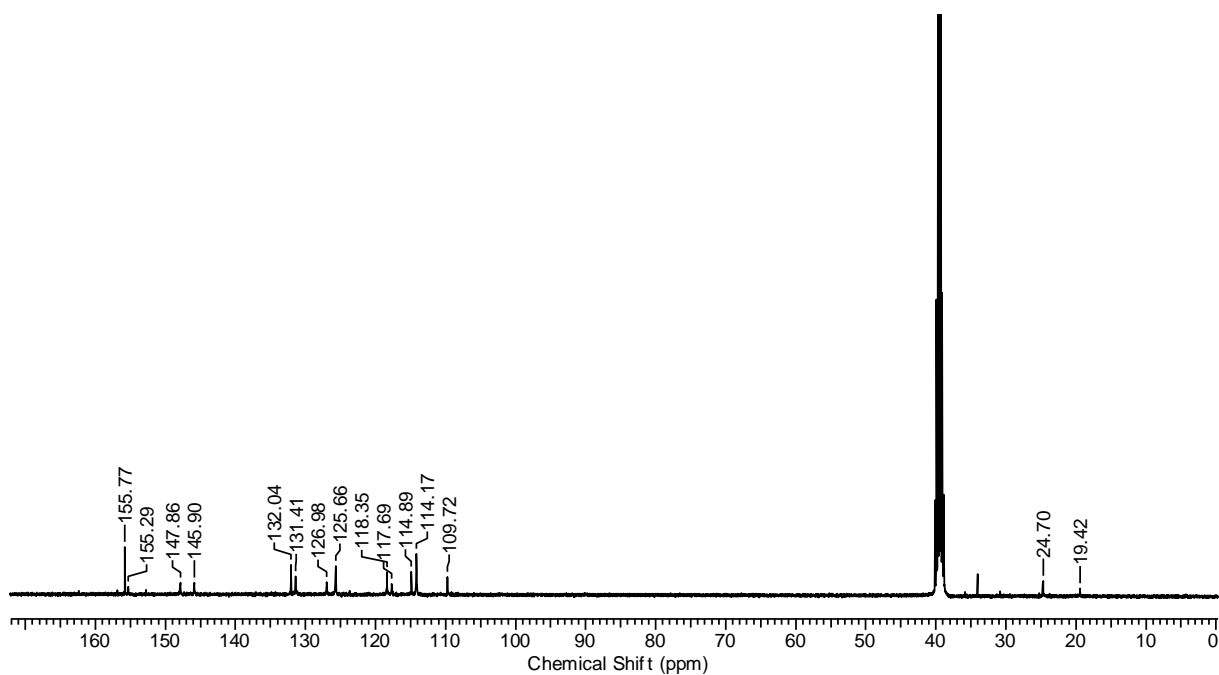


Figura A14. Espectro de RMN de ^{13}C da cianina **37** (DMSO- d_6 , 100 MHz).